



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące oceny powszechnego
stosowania witaminy D wśród dzieci, młodzieży
i osób dorosłych**

przygotowane na zlecenie:
Ministra Zdrowia

Nr: OT.4320.4.2018

Data ukończenia: 23 maja 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy (opracowanie zawiera dane osobowe osób fizycznych niebędących osobami pełniącymi funkcje publiczne, jednakże otrzymano zgodę na publikację ich danych).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Wykaz wybranych skrótów

ACT	Test kontroli astmy (ang. asthma control test)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARD	Bezwzględna różnica ryzyka (ang. absolute risk difference)
BMI	Współczynnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DSM	Klasyfikacja zaburzeń psychicznych (ang. diagnostic and statistical manual of mental disorders)
FEV1	test dotyczący natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. forced expiratory volume in the 1st second)
FSS	Skala nasilenia zmęczenia (ang. fatigue severity scale)
HR	Hazard względny (ang. hazard ratio)
HbA1C	frakcja hemoglobiny glikowanej
IRR	Współczynnik częstości występowania (ang. incidence rate ratio)
IS	Istotność statystyczna
IU	Jednostka międzynarodowa (ang. international unit)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
Lz	Leki stosowane wyłącznie w lecznictwie zamkniętym
MD	Różnica średnich
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNT	Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat)
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
OTC	Leki dostępne bez recepty (ang. over the counter)
PLA	Placebo
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
RD	Różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rp	Leki wydawane z przepisu lekarza
RR	Ryzyko względne (ang. risk ratio)
SLEDAI	Skala do oceny aktywności choroby (ang. SLE disease activity index)
SMD	Standaryzowana średnia różnic (ang. standardized mean difference)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
WHO	Międzynarodowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	10
3. Przedmiot i historia zlecenia	12
4. Uwagi wstępne.....	13
5. Opinie ekspertów klinicznych	14
6. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo	20
6.1. Metodologia analizy klinicznej	20
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	20
6.2.1. Wyniki analizy klinicznej	22
6.3. Komentarz Agencji	56
7. Dodatkowe dane o bezpieczeństwie	58
8. Zestawienie wyników	60
9. Piśmiennictwo	64
10. Załączniki.....	65
10.1. Strategie wyszukiwania publikacji	65
10.2. Diagram selekcji badań	66
10.3. Wykaz ekspertów	66

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

01.02.2018 r., znak pisma: IK.1184136/ATe

Wnioskowana technologia:

- Witamina D

Wnioskowane wskazanie: stosowanie witaminy D w odniesieniu do dzieci, młodzieży i osób dorosłych.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Witamina D

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje dotyczące zagadnień rejestracyjnych dla cholekalcyferolu i metabolitów lub analogów witaminy D stosowanych doustnie. Pominięto preparaty do stosowania miejscowego oraz preparaty złożone ze związkami wapnia, a także z dodatkiem innych składników (np. witamina C, kwas alendronowy).

W Wykazie Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej nie odnaleziono preparatów zawierających ergokalcyferol (witamina D2).

W Polsce preparaty zawierające cholekalcyferol są dostępne bez recepty (OTC – *over the counter*) lub z przepisu lekarza (Rp). Preparaty zawierające witaminę D dostępne bez recepty mają w składzie niższą dawkę witaminy D3 tj. 500 lub 1 000 IU w porównaniu do leków dostępnych na receptę, które mogą zawierać nawet 20 000 IU – 30 000 IU witaminy D3. Cholekalcyferol z przeznaczeniem do stosowania u dzieci może zostać nabyty na podstawie recepty.

Tabela 1. Zestawienie informacji dotyczących rejestracji produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholecalciferolum oraz metabolity lub analogi witaminy D na terenie Polski

Nazwa handlowa, postać	Substancja czynna	Dawka	Podmiot odpowiedzialny	Kategoria dostępności	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Wskazanie zarejestrowane	Źródło informacji o leku
Cholecalciferolum							
Fultium-D3*, kapsułki miękkie,	cholecalciferolum	20 000 IU	Internis Pharmaceuticals Limited	Rp	09.10.2017	- wstępne leczenie objawowego niedoboru witaminy D u dorosłych	Fultium-D3 ChPL
Dekristol, kapsułki miękkie		20 000 IU	Sun-Farm Sp. z o.o.	Rp	31.03.2017	- początkowe leczenie mającego znaczenie kliniczne niedoboru witaminy D u dorosłych	Dekristol ChPL
Devikap, płyn doustny		15 000 IU/ml (1 kropla zawiera około 500 IU witaminy D3 D3)	Medana Pharma SA	Rp	07.09.1986	- profilaktyka i leczenie niedoboru witaminy D - zapobieganie i leczenie krzywicy, tężyczka hipokalcemiczna, osteomalacja i choroby kości na podłożu metabolicznym - profilaktycznie w stanach złego wchłaniania (w wyniku przewlekłych schorzeń jelit, marskości wątroby, rozległej resekcji żołądka i jelit) - leczenie wspomagające w osteoporozie	Devikap ChPL

Nazwa handlowa, postać	Substancja czynna	Dawka	Podmiot odpowiedzialny	Kategoria dostępności	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Wskazanie zarejestrowane	Źródło informacji o leku
Juvit D3, krople doustne, roztwór		20 000 IU/ml (1 kropla zawiera około 590 IU witaminy D3)	„Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej Hasco-Lek” SA	Rp	22.04.2004	<ul style="list-style-type: none"> - zapobieganie krzywicy u dzieci - zapobieganie schorzeniom, gdy stwierdzono ryzyko niedoboru witaminy D - leczenie krzywicy i osteomalacji wywołanych niedoborem witaminy D 	Juvit D3 ChPL
Solderol, tabletki powlekane		800 IU, 1 000 IU, 7 000 IU, 30 000 IU	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.	Rp	10.04.2015	<ul style="list-style-type: none"> - leczenie niedoboru witaminy D - zapobieganie niedoborowi witaminy D u pacjentów z grup dużego ryzyka - jako uzupełnienie swoistego leczenia osteoporozy u pacjentów z niedoborem witaminy D lub u pacjentów z ryzykiem niedoboru witaminy D 	Solderol ChPL
Vigantol, krople doustne		500 mcg/ml (20 000 IU/ml) (jedna kropla zawiera około 500 IU witaminy D3)	Merck KGaA	OTC	25.09.1990	<ul style="list-style-type: none"> - zapobieganie krzywicy - zapobieganie schorzeniom w przypadku stwierdzonego ryzyka niedoboru witaminy D - leczenie krzywicy i osteomalacji - leczenie wspomagające w osteoporozie - leczenie niedoczynności przytarczyc 	Vigantol ChPL
Vigantoletten, tabletki		12,5 mcg (500 IU), 25 mcg (1 000 IU)	Merck KgaA	OTC	28.09.1992	<ul style="list-style-type: none"> - zapobieganie krzywicy i osteomalacji u dzieci i dorosłych - zapobieganie schorzeniom w przypadku występowania ryzyka niedoboru witaminy D u dzieci i dorosłych - zapobieganie niedoborom witaminy D u dzieci i dorosłych - leczenie wspomagające w osteoporozie u dorosłych. 	Vigantoletten ChPL
Vitamin D3 Sandoz, tabletki		500 IU, 1 000 IU	Sandoz GmbH	OTC	01.07.2016	<ul style="list-style-type: none"> - zapobieganie niedoborowi witaminy D u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat z 	Vitamin D3 Sandoz ChPL

Nazwa handlowa, postać	Substancja czynna	Dawka	Podmiot odpowiedzialny	Kategoria dostępności	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Wskazanie zarejestrowane	Źródło informacji o leku
						rozpoznanym ryzykiem jego wystąpienia - leczenie niedoboru witaminy D u dorosłych i młodzieży - leczenie wspomagające osteoporozy u dorosłych, najlepiej w połączeniu z wapniem	
Aktywne metabolity i analogi witaminy D							
Calcifediol Faes, kapsułki miękkie	calcifediolum	0,266 mg	FAES FARMA, S.A.	Rp	Brak informacji	- leczenie niedoboru witaminy D jako leczenie wspomagające osteoporozy, - leczenie niedoboru witaminy D u pacjentów z zespołem złego wchłaniania, - leczenie niedoboru witaminy D w przypadku osteodystrofii nerkowej, - leczenie niedoboru witaminy D w chorobach kości spowodowanych leczeniem kortykosteroidami	Calcifediol Faes ChPL
Alfadiol, kapsułki miękkie	alfacalcidolum	1 mcg	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.	Rp	29.06.1990 r.	- osteoporoza postmenopauzalna i starcza z jednoczesnym niedoborem witaminy D lub jej czynnych metabolitów - hipokalcemia, zwłaszcza u pacjentów ze schorzeniami prowadzącymi do upośledzenia hydroksylacji witaminy D w nerkach - krzywica i osteomalacja odporne na witaminę D - niedoczynność przytarczyc - osteodystrofia nerkowa - zaburzenia gospodarki wapniowej u pacjentów z przewłokłą niewydolnością nerek	Alfadiol ChPL

Nazwa handlowa, postać	Substancja czynna	Dawka	Podmiot odpowiedzialny	Kategoria dostępności	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Wskazanie zarejestrowane	Źródło informacji o leku
						- zespoły nerczycowe u dzieci po długotrwałym leczeniu glikokortykosteroidami	
Paricalcimed, roztwór do wstrzykiwań	paricalcitolum	2 mcg/ml, 5 mcg/ml	Medice Arzneimittel Puetter GmbH & Co. KG	Lz	Brak informacji	- w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializom	Paricalcimed ChPL
Paricalcitol Fresenius		2 mcg/ml, 5 mcg/ml	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH	Lz	07.02.2012	- w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, poddawanych hemodializie	Paricalcitol Fresenius ChPL
Paricalcitol Teva, kapsułki miękkie		1 mcg, 2 mcg	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	Rp	25.06.2014 r.	- w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (przewlekła choroba nerek, stadium 3 i 4) oraz z przewlekłą niewydolnością nerek (przewlekła choroba nerek, stadium 5) poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym u dorosłych pacjentów	Paricalcitol Teva ChPL

Rp - wydawane z przepisu lekarza; OTC – wydawane bez przepisu lekarza; Lz – stosowane wyłącznie w lecznictwie zamkniętym; ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; IU – jednostki międzynarodowe (ang. *international units*)

Źródło: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/23/journal/4509 (data dostępu: 30.04.2018 r.)

*Wg informacji pochodzących z Rejestru Produktów Leczniczych dostępnego w ramach CSIOZ produkty Atrium D3 zmieniły nazwę na Fultium D3

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 22.01.2018 r., znak IK.1184136/ATe (data wpływu do AOTMiT 1.02.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938), przygotowanie opinii Prezesa AOTMiT po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego dostępnych doniesień naukowych w zakresie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa powszechnego stosowania witaminy D w odniesieniu do populacji dzieci, młodzieży i osób dorosłych.

Opinie ekspertów

W opinii ekspertów, w przypadku stwierdzenia niedoboru witaminy D, kluczowym działaniem w zachowaniu stanu zdrowia jednostki jest jej suplementacja.

Niemniej jednak suplementacja witaminy D już na poziomie populacyjnym, w opinii ekspertów budzi pewne obawy. Decyzję o rozpoczęciu suplementacji witaminy D należy skonsultować z lekarzem, który określi, czy nie ma żadnych przeciwwskazań do jej przyjmowania. W niektórych przypadkach stosowanie witaminy D nie jest wskazane, np. u osób z nadwrażliwością na witaminę D, która objawia się nadmiernym stężeniem wapnia we krwi, hiperwitaminozą D, czy w zespole Williama. Ponadto zwrócono uwagę na ryzyko nadużycia witaminy D, wynikające z intensywnej reklamy i niedostatecznej kontroli części preparatów mających postać suplementów.

Prawidłowy rozwój układu kostnego, prewencja wystąpienia osteoporozy i osteomalacji w głównej mierze zależą od prawidłowego poziomu witaminy D. Odpowiednia jej podaż u noworodków, wcześniaków, osób starszych, czy u kobiet po menopauzie, może być kluczowa w zakresie poprawy stanu zdrowia lub zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań układu kostnego. Jeden z ekspertów wymienia także inne zastosowania witaminy D: choroby autoimmunologiczne, nowotwory, choroby sercowo-naczyniowe, metaboliczne, infekcje, ale jak sam zaznacza dane dotyczące roli witaminy D w rozwoju i przebiegu powyższych chorób są niewystarczające, aby zalecić suplementację witaminą jako działanie prewencyjne.

Suplementacja witaminy D zalecana jest także u kobiet w ciąży jako działanie prewencyjne przedwczesnego porodu oraz zaburzeń rozwoju układu kostnego płodu (ale także stanu przedrzucawkowego i cukrzycy ciężarnych), u osób z zaburzeniami wchłaniania spowodowanymi chorobami zapalnymi jelit, z chorobami wątroby / nerek, czy u dzieci z nadwagą, ponieważ ta grupa wymaga wyższej dawki witaminy D w porównaniu do dawki zalecanej rówieśnikom. Profilaktycznie, u dzieci i młodzieży w okresie od października do końca kwietnia – wskazaniem jest stymulacja procesów rozwoju i dojrzewania, a u osób starszych przez cały rok w ramach profilaktyki złamań i osteoporozy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Z uwagi na obszerność tematu i zidentyfikowanie dużej liczby dowodów w ramach wstępnych przeszukiwań baz informacji medycznej, zdecydowano o ograniczeniu wyszukiwania do najwyższej jakości i najnowszych dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo profilaktycznego stosowania witaminy D w populacji dzieci, młodzieży i dorosłych. W związku z tym do niniejszego opracowania włączono jedynie przeglądy systematyczne badań eksperymentalnych opublikowane nie wcześniej niż w 2013 r. – łącznie 20 opracowań dotyczących 13 wskazań. Wyniki istotne statystycznie wskazujące na korzystny wpływ stosowania witaminy D uzyskano w przypadku prewencji wystąpienia zgonu, astmy, nadciśnienia tętniczego, chorób autoimmunologicznych, cukrzycy, infekcji, otyłości oraz bólu. W ramach przeglądu dotyczącego suplementacji witaminy D w depresji istotny statystycznie wynik wskazuje na przewagę placebo. W przypadku dwóch wskazań wymienionych przez ekspertów klinicznych – cukrzycy i chorób autoimmunologicznych nie odnaleziono prac dotyczących profilaktyki, dlatego zdecydowano o włączeniu przeglądów oceniających skuteczność witaminy D w kontroli choroby. Dla dwóch kolejnych wskazań – stwardnienia rozsianego i schorzeń układu kostnego nie odnaleziono przeglądów spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania. W przypadku stwardnienia rozsianego zidentyfikowano przegląd z 2012 r., w którym na podstawie badań obserwacyjnych wskazano na korzystny wpływ witaminy D na redukcję ryzyka choroby. Natomiast suplementacja witaminy D w prewencji krzywicy i osteomalacji stanowi ugruntowaną praktykę i jest zalecana przez wytyczne.

Należy podkreślić, że wymienione wyżej istotne statystycznie różnice zidentyfikowano w nielicznych badaniach spośród publikacji spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania. W przypadku większości analizowanych punktów końcowych w ocenianych wskazaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic między witaminą D a placebo lub brakiem leczenia. Ponadto charakterystyka pacjentów w analizowanych

badaniach była zróżnicowana pod względem zakresu wyjściowego poziomu 25-hydroksywitaminy D. Heterogeniczność dotyczy również stosowanych dawek cholekalcyferolu.

W zakresie bezpieczeństwa, przeprowadzenie oceny możliwe było jedynie na podstawie przeglądów dla czterech wskazań. W żadnym z badań nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ocenie bezpieczeństwa między analizowanymi grupami. Odnaleziono również jeden przegląd systematyczny oceniający bezpieczeństwo stosowania witaminy D w populacji ogółem bez względu na występujące choroby. Otrzymane wyniki były niespójne w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych związanych z układem pokarmowym, a także częstości wycofania udziału z badania.

Uwagi dodatkowe

W opinii eksperta prof. Mirosława Jarosza – dyrektora Instytutu Żywności i Żywnienia: *o ile podejście do indywidualnego pacjenta w suplementacji witaminą D jest rozpoznane i może być w miarę kontrolowane, to podejście do eradykacji niedoborów na poziomie populacyjnym wymaga opracowania strategii pod względem dostępności witaminy D w zakresie podaży, w zakresie dostępności ekonomicznej i w aspekcie ewaluacji korzyści, czyli monitorowania zmian.*

W 2016 roku Prezes Agencji negatywnie zaopiniował program profilaktyki zdrowotnej „Regionalny Program Wykrywania Niedoboru Witaminy D” (realizowany przez gminę Złotniki Kujawskie) (Opinia Prezesa nr 11/2016 z dnia 19 stycznia 2016 r.). Niemniej jednak negatywna opinia wynikała z faktu, że projekt programu nie spełniał kryteriów przyjętych przez Agencję. Prezes Agencji w uzasadnieniu zaznaczył, że program dotyczy ważnej kwestii jaką jest kontrola niedoboru witaminy D (świadczenie refundowane w ramach badań diagnostycznych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej).

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 22.01.2018 r., znak IK.1184136/ATe (data wpływu do AOTMiT 1.02.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz.1938), przygotowanie opinii Prezesa AOTMiT po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego dostępnych doniesień naukowych w zakresie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa powszechnego stosowania witaminy D w odniesieniu do populacji dzieci, młodzieży i osób dorosłych.

W załączeniu do zlecenia przekazany został dokument dot. Kampanii społecznej na rzecz walki z deficytem witaminy D i konsekwencjami zdrowotnymi niedoborów witaminy D dla Polaków w każdym wieku, której organizatorem jest Europejskie Towarzystwo Witaminy D „EVIDAS”. Z informacji dodatkowych przedstawionych przez MZ wynika, że w przypadku dzieci, młodzieży czy osób dorosłych aktywnych zawodowo witamina D może zmniejszać ryzyko wystąpienia m.in. infekcji górnych dróg oddechowych, złamań i upadków, osteoporozy, cukrzycy, chorób autoimmunologicznych, nadciśnienia tętniczego, demencji, a także nowotworów.

Celem niniejszego opracowania jest identyfikacja najbardziej aktualnych i wiarygodnych dowodów naukowych, przeprowadzonych w różnych grupach wiekowych, u których oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania witaminy D, w celu oceny korzyści zdrowotnych wynikających z jej suplementacji.

Mając na uwadze bardzo szeroki zakres otrzymanego zlecenia, w którym nie wskazano precyzyjnie której z form witaminy D dotyczy (ergokalcyferol (D2), cholekalcyferol (D3)) oraz czy dotyczy ono również analogów i metabolitów witaminy D (kalcytriol, alfakalcydiol, kalcyfediol, parykalcytol), ani jednostek chorobowych, w których witamina D powinna być szczególnie stosowana, a także ze względu na treść zlecenia, która ogranicza się jedynie do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa zdecydowano, iż niniejsze opracowanie zostanie przygotowane w oparciu o opinie ekspertów oraz dowody naukowe o najwyższym poziomie wiarygodności, tj. przeglądy systematyczne.

Mając także na uwadze fakt, że suplementacja witaminy D będzie stosowana w ramach działań profilaktycznych, co wynika z treści Kampanii załączonej do zlecenia MZ oraz z treści samego zlecenia, które obejmuje stwierdzenie „(...) powszechne stosowanie (...)”, zweryfikowano wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w Polsce pod kątem preparatów zawierających witaminę D lub jej analogi dostępnych bez recepty (OTC – *over the counter*). Zgodnie z przywołanym dokumentem produktami dostępnymi bez recepty lekarskiej są leki zawierające tylko witaminę D3 (Tabela 1. Zestawienie informacji dotyczących rejestracji produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholecalciferolum oraz metabolity lub analogi witaminy D na terenie Polski), w związku z powyższym ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa suplementacji witaminy D ograniczono do oceny stosowania cholekalcyferolu. Co więcej, zgodnie z najnowszymi rekomendacjami dotyczącymi suplementacji witaminy D3 (dane nieopublikowane), który to dokument został dołączony do zlecenia MZ, wynika, że stosowanie analogów i aktywnych metabolitów witaminy D nie jest alternatywą dla suplementacji witaminą D, gdyż nie wiąże się to ze zmianą stężenia 25-hydroksywitaminy D.

4. Uwagi wstępne

Niniejszy fragment opracowania został oparty wyłącznie na opinii eksperta prof. Mirosława Jarosza – dyrektora Instytutu Żywności i Żywienia z uwagi na dogłębną i kompleksową analizę tematu.

Każda z technologii suplementowania w celu zwalczania niedoborów witaminy D ma swoje wady i zalety. Nie mając konkretnego wniosku, z opisem celu, metodologii, wielkości dawek trudno jest wypowiadać się na temat zasadności wniosku i jego problemów.

Z pewnością uzasadnione jest prowadzenie monitoringu stosowania się do zaleceń o potrzebie powszechnej suplementacji witaminą D opublikowanych w kraju (...).

Związek niedoborów witaminy D z tak wieloma chorobami układu kostnego i pozakostnego zwrócił uwagę na potrzebę suplementacji diet w tę witaminę, w bezpieczny sposób, by nie wywoływać negatywnych skutków zdrowotnych spowodowanych nadmiernym i toksycznym spożyciem tej witaminy. Granicę przedawkowania witaminą D wytyczają współczesne fizjologiczne normy żywienia człowieka, w tym Normy opracowywane w Instytucie Żywności i Żywienia, nowelizowane w kolejnych latach, wraz z rozwojem wiedzy na temat wit. D (Jarosz, red. 2009, 2012, 2017). Obecne normy zawierają zalecane do spożycia dane liczbowe na kilku poziomach norm, a w tym na poziomie UL (Upper Level) którego nie należy przekraczać w dziennym spożyciu witaminy D z wszystkich źródeł: z pożywienia i z suplementacji. Kolejno wydawane Zalecenia Ekspertów dotyczące suplementacji witaminą D wydawane w Polsce (med. Wytyczne, 2013, Zasady Zdrowego żywienia IŻŻ) uwzględniają rekomendacje Norm. Zalecenia dotyczące suplementacji są wynikiem stwierdzeń, że stan odżywienia witaminą D w Polsce oceniony na podstawie jej stężenia w surowicy krwi, w losowo wybranych grupach osób budzi niepokój o to, że często występujące niedoborowe lub niewystarczające stężenia witaminy D, mogą mieć duży wpływ na stan zdrowia publicznego społeczeństwa polskiego.

Z badania Instytutu Żywności i Żywienia prowadzonego w ramach projektu Komisji Europejskiej „OPT1FORD” wynika, że stężenie w surowicy krwi metabolitu, 25-hydroksywitaminy D (25(OH)D), odzwierciedlającego trzy źródła witaminy D: spożycia z dietą, skórą syntezę i mobilizację zapasów, wykazało że w sezonie zimowym 92% kobiet w wieku podeszłym i 87% dziewcząt w wieku okołopokwitaniowym wykazało poziom niewystarczający (< 50nmol/L), a stężenie niedoborowe (< 30 nmol/L) posiadało odpowiednio 25% kobiet i 33% dziewcząt. (Andersen i wsp. 2005). Kolejny Projekt Komisji Europejskiej „ODIN” (Cashman i wsp. 2016) zrealizowany na ponad 50 tysiącach osób z kilkunastu krajów wykazał występowanie stanów niedoborowych (<30 nmol/L) w sezonie zimowym średnio u około 18% osób. W świetle istniejących badań i publikacji wskazania do suplementacji diet witaminą D są bezsporne, co znalazło wyraz w opracowanych wytycznych do suplementacji i zaleceniach zdrowego żywienia Instytutu Żywności i Żywienia.

Jednakże korzyści zdrowotne z suplementacji należy rozpatrywać na dwóch poziomach:

- a) **indywidualnym – klinicznym,**
- oraz
- b) **populacyjnym,** czyli na poziomie zdrowia publicznego.

O ile korzyści na poziomie indywidualnym – klinicznym były badane i wykazano, że suplementacja zdecydowanie podnosi spożycie i stężenie witaminy D w surowicy, a stopień poprawy zależy od dawki (med. Cashman i wsp. 2011). Należy w tym miejscu zwrócić uwagę, że badania tego typu dotyczą osób, które faktycznie suplementują witaminą D swoją dietę, w ramach prowadzonego eksperymentu lub leczenia. Dwie kolejne korzyści zdrowotne na poziomie populacyjnym, pozostają dotychczas nie oszacowane, ze względu na to, że suplementacja diet jest dobrowolna, prowadzona zazwyczaj okresowo i jak wykazują prowadzone badania ankietowe niewielki odsetek osób suplementuje dietę witaminą D w sposób ciągły. W związku z tym, suplementacja na poziomie populacyjnym wpływa na poprawę spożycia witaminy D w niewielkim stopniu, co między innymi wykazano w badaniu Instytutu Żywności i Żywienia dotyczącym kobiet w starszym wieku, gdzie 100% diet siedemdziesięcioletnich kobiet było niedoborowe w witaminę D, a po uwzględnieniu dawki jaką pozyskiwały z suplementacji, odsetek niedoborowych diet zmniejszył się minimalnie, bo do 99,9% (Charzewska i wsp. 2011).

Podsumowując: o ile podejście do indywidualnego pacjenta w suplementacji witaminą D jest rozpoznane i może być w miarę kontrolowane, to podejście do eradykacji niedoborów na poziomie populacyjnym wymaga opracowania strategii pod względem dostępności witaminy D w zakresie podaży, w zakresie dostępności ekonomicznej i w aspekcie ewaluacji korzyści, czyli monitorowania zmian.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych nad opracowaniem, zwrócono się do 27 ekspertów z różnych dziedzin z prośbą o opinię w sprawie zasadności powszechnego stosowania witaminy D wśród dzieci, młodzieży i osób dorosłych. Na dzień zakończenia prac nad zleceniem, możliwe było wykorzystanie odpowiedzi 7 ekspertów zawierających opinie dot. analizowanej kwestii. Wykaz ekspertów, których opinie przedstawiono znajduje się w załączniku 10.3. Treść wspomnianych opinii przedstawiona została w tabelach poniżej.

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Prof. Krzysztof Strojek w odpowiedzi napisał jedynie, że zasadna jest suplementacja witaminy D w przypadku stwierdzenia klinicznych i laboratoryjnych cech jej niedoboru. Z uwagi na brak udzielenia odpowiedzi na pozostałe pytania, opinia ta nie została zamieszczona w poniższych tabelach.

Ekspertcy wymieniają liczne wskazania zdrowotne, w których suplementacja witaminy D może mieć zastosowanie, m.in.: w nowotworach, chorobach układu krążeniowo-sercowego i nadciśnieniu tętniczym, cukrzycy typu 2, schorzeniach immunologicznych w tym chorobach reumatycznych, łuszczycy, stwardnieniu rozsianym, chorobach zakaźnych, gruźlicy, infekcjach, w prewencji przedwczesnego porodu oraz zaburzeń rozwoju układu kostnego płodu, chorobach neurologicznych, w tym autyzmie oraz schorzeniach układu kostnego i mięśniowego. Zdaniem prof. Andrzeja Lewińskiego suplementacja witaminy D może być wdrożona w każdym przypadku stwierdzenia niedoboru witaminy D.

W opinii prof. Jarosza suplementacja na poziomie populacyjnym powinna pozostać na poziomie zaleceń, z uwagi na konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań w zakresie stosowanych dawek, okresu suplementowania i monitorowania wyników. Zdaniem pozostałych ekspertów witamina D powinna być stosowana zarówno w ramach działań profilaktycznych (w przypadku dużych niedoborów wśród zdrowej populacji) jak też w wielu stanach chorobowych.

W opiniach ekspertów z suplementacji witaminy D podawanej w ramach działań profilaktycznych, największe korzyści mogą otrzymać osoby starsze np. w prewencji upadków i złamań, a także noworodki i niemowlęta, przede wszystkim noworodki urodzone przedwcześnie ze względu na znaczną dynamikę wzrastania tych dzieci.

Wybrane pytania do ekspertów:

- 1) Proszę wymienić wskazania, w których suplementacja witaminy D wiąże się z korzyściami zdrowotnymi wśród populacji dzieci/młodzieży i osób dorosłych
- 2) Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?

Tabela 2. Opinie ekspertów dot. wskazań i grup pacjentów, u których powinno stosować się witaminę D

Prof. dr hab. med. Mirosław Jarosz
Wskazania
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Institut of Medicine w USA (2011) (brak wskazania dokładnego źródła – przypis analityka) podsumował ryzyko rozwoju wielu schorzeń związanych z niedoborami tej witaminy, a w tym: różnych rodzajów nowotworów, chorób układu krążeniowo-sercowego i nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego, schorzeń immunologicznych w tym chorób reumatycznych, łuszczycy, stwardnienia rozsianego, chorób zakaźnych, gruźlicy, pozostałych schorzeń górnych dróg oddechowych, chorób neurologicznych, w tym autyzmu, depresji, obniżenia funkcji poznawczych, i szerokie i od dawna rozpoznane spektrum schorzeń układu kostnego i mięśniowego.</i>
Subpopulacje
<i>Brak danych o konkretnym projekcie</i>

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński
Wskazania
<ul style="list-style-type: none"> (...) W Polsce niedobór witaminy D o różnym nasileniu stwierdzono u 90% osób dorosłych, dzieci i młodzieży¹. Ponadto, w ostatnich latach dowiedziono, że cholekalcyferol oprócz roli regulatora homeostazy wapniowo-fosforanowej, wpływa także na wiele innych procesów, w tym czynność układu immunologicznego; ma także działanie plejotropowe. Zatem w <u>każdym przypadku stwierdzenia niedoboru witaminy D</u>, istnieją wskazania, aby wdrożyć odpowiednią suplementację, co skutkować będzie korzyściami zdrowotnymi w populacji.
Subpopulacje
<ul style="list-style-type: none"> Osoby, u których niedobór witaminy D może ograniczać rozwój układu kostnego (noworodki, wcześniaki, dzieci młodsze i starsze, młodzież) bądź prowadzić do chorób kości, w tym do osteoporozy i osteomalacji (osoby starsze, po menopauzie, osoby stosujące terapię, której towarzyszy utrata tkanki kostnej np. glikokortykosteroidy w suprafizjologicznych dawkach).
Prof. dr hab. n. med. Danuta Chlebna-Sokół
Wskazania
<ul style="list-style-type: none"> Krzywica w okresie niemowlęcym, obniżenie gęstości mineralnej w badaniu densytometrycznym, bóle kostne w okresie wzrastania, zniekształcenia kostne (między innymi pokrzywicze), opóźnione zamykanie się ciemienia przedniego, miękkie kości czaszki u niemowląt. Przewlekłe choroby wątroby i nerek; U osób starszych: osteopenia i osteoporoza, osłabienie siły mięśniowej z zaburzeniami chodu; Profilaktycznie wg rekomendacji, w wieku rozwojowym od października do kwietnia. U osób od 60 roku życia cały rok.
Subpopulacje
<ul style="list-style-type: none"> Dzieci i młodzież – zarówno profilaktycznie, jak też w niektórych stanach chorobowych, Osoby w starszym wieku; jako profilaktyka osteoporozy i leczenia zarówno osteoporozy jak też – osteopenii.
Prof. dr hab. med. Ewa Helwich
Wskazania
<ul style="list-style-type: none"> U noworodków, niemowląt i małych dzieci do 3 roku życia bezpośrednia ekspozycja skóry na słońce nie jest zalecana, dlatego brak jest wytwarzania witaminy D w skórze. W tej sytuacji jedynym jej źródłem jest dieta. Badania składu diety w różnych populacjach wykazały jednak, iż zdecydowanie nie jest to wystarczające źródło witaminy D w przypadku braku zapewnienia syntezy skórnej, dlatego tak istotne znaczenie ma odpowiednia suplementacja farmakologiczna.
Subpopulacje
<ul style="list-style-type: none"> Dzieci otyłe wymagają podwójnej dawki witaminy D względem dawki rekomendowanej rówieśnikom.
Prof. dr hab. n. med. Janusz Książyk
Wskazania
<ul style="list-style-type: none"> (...) Niedobór witaminy D w populacji jest problemem występującym niezależnie od szerokości geograficznej. W Polsce niedobór witaminy D o różnym nasileniu stwierdzono u 90% osób dorosłych, dzieci i młodzieży. Problem niedoboru i suplementacji witaminą D stanowi ważne zagadnienie zdrowia publicznego. Osobnym problemem jest leczenie klinicznych konsekwencji niedoboru witaminy D. (...) W podsumowaniu: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Suplementacja witaminą D dotyczy całej populacji ➤ Leczenie witaminą D dotyczy osób chorych, wymagających podawania witaminy w dawkach leczniczych.
Dodatkowe uwagi
<ul style="list-style-type: none"> Działanie plejotropowe witaminy D jest podkreślane w wielu publikacjach, wykazujących związek witaminy z chorobami nowotworowymi, chorobami o podłożu immunologicznym, w tym autoimmunizacyjnymi zaburzeniami endokrynnymi, zaburzeniami odporności, chorobami cywilizacyjnymi, a także zaburzeniami psychiatrycznymi (oraz chorobami neurodegeneracyjnymi).

¹ Rusińska A., Pludowski P., Walczak M., Borszewska-Kornacka M.K., Bossowski A., Chlebna-Sokół D., Czech-Kowalska J., Dobrzańska A., Franek E., Helwich E., Jackowska T., Kalina M.A., Konstantynowicz J., Książyk J., Lewiński A., Łukaszkiwicz J., Marcinowska-Suchowierska E., Mazur A., Michałus I., Peregud-Pogorzelski J., Romanowska H., Ruchała M., Socha P., Szalecki M., Wielgoś M., Zwolińska D., Zygmunt A.: Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland - recommendations of the Polish Society of Paediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel with participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies - 2018 update [unpublished].

Subpopulacje
<ul style="list-style-type: none"> Stosowanie witaminy D w dawkach 800 – 1 000 IU/d u noworodków urodzonych ≤ 32 tygodnia ciąży lub z bardzo małą masą urodzeniową (<1500g) w zakresie wyrównania stężenia 25(OH)D. Zwiększone ryzyko niedoboru witaminy D po urodzeniu wzrasta wraz ze skróceniem czasu trwania ciąży, co pozostaje w bezpośrednim związku ze wzrastającym ryzykiem porodu przedwczesnego wraz ze stopniem ciężkości niedoboru witaminy D u kobiet w ciąży. W przypadku bardziej dojrzałych wcześniaków, u których ryzyko niedoboru witaminy D po urodzeniu nie jest wysokie, witamina D w dawce 400 IU/d powinna uchronić przed niedoborami.
Lek. med. Łukasz Kwinta
Wskazania
<ul style="list-style-type: none"> Prewencja upadków w populacji osób ≥ 65 roku życia Prewencja osteoporotycznych złamań kostnych w populacji osób ≥ 65 roku życia Kobiety ciężarne: prewencja przedwczesnego porodu oraz zaburzeń rozwoju układu kostnego płodu (wg niektórych danych również stanu przedrzucawkowego i cukrzycy ciężarnych)
Subpopulacje
<p>Osoby szczególnie narażone na niedobór witaminy D:</p> <ul style="list-style-type: none"> osoby z zaburzeniami wchłaniania spowodowanymi chorobami zapalnymi jelit, osoby z chorobami wątroby osoby z chorobami nerek osoby ze stwierdzoną osteopenią lub osteoporozą osoby z ograniczoną ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe niezbędne do syntezy endogennej witaminy D, jak np. pensjonariusze ośrodków opieki długoterminowej

- 3) Proszę podać kluczowe przyczyny (zarówno argumenty „za”, jak i „przeciw”), dla których, w wymienionych przez Państwa wskazaniach, wnioskowana technologia powinna / nie powinna być stosowana.

Tabela 3 Opinie ekspertów dot. stosowania witaminy D

Prof. dr hab. med. Mirosław Jarosz
Argumenty przemawiające za stosowaniem
<ul style="list-style-type: none"> Suplementacja witaminą D jest wskazana na poziomie indywidualnym – klinicznym zgodnie z zaleceniami w danej jednostce chorobowej (...) <u>Na poziomie populacyjnym suplementacja powinna pozostać na poziomie zaleceń, a jej skuteczność wymaga badań w aspekcie częstości, dawki stosowanej i okresu suplementowania i monitorowania wyników.</u>
Argumenty przeciw stosowaniu
<p>Ekspert wskazał argument przeciw stosowaniu, który w opinii Agencji stanowi argument przemawiający za stosowaniem witaminy D:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kliniczna skuteczność oraz bezpieczeństwo powszechnego stosowania są udowodnione, co było podstawą opracowania zaleceń co do powszechności stosowania.
Własne uwagi
<ul style="list-style-type: none"> Z perspektywy zdrowia publicznego należy rozważyć inne opcje, oprócz suplementacji, zwalczania niedoborów witaminy D, na przykład wzbogacania powszechnie spożywanego produktu spożywczego w witaminę D.
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński
Argumenty przemawiające za stosowaniem
<ul style="list-style-type: none"> W przypadku stwierdzenia niedoborów związków / substancji, których organizm nie jest w stanie samodzielnie zsyntetyzować, należy podjąć odpowiednią suplementację / substytucję. Dotyczy to także witaminy D, choć w niektórych sytuacjach (np. pierwotna nadczynność przytarczyc) rodzi to wiele nieuzasadnionych obaw.
Argumenty przeciw stosowaniu
<ul style="list-style-type: none"> W przypadku, gdy w przebiegu niektórych chorób (np. sarkoidoza) w organizmie wytwarzane są w nadmiarze związki podobne do witaminy D, prowadzące do objawów podobnych jak przy hiperwitaminozie D.
Własne uwagi
Brak odpowiedzi

Prof. dr hab. n. med. Danuta Chlebna-Sokół
Argumenty przemawiające za stosowaniem
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Profilaktycznie, u dzieci i młodzieży w okresie od października do końca kwietnia – wskazaniem jest stymulacja procesów rozwoju i dojrzewania.</i> • <i>U osób w starszym wieku przez cały rok – profilaktyka złamań i osteoporozy.</i> • <i>W niektórych stanach chorobowych: u dzieci: krzywica, osteoporoza, mała masa kostna, obniżona gęstość mineralna kości.</i> • <i>U osób dorosłych: osteoporoza, osteopenia, niedobór wit. D.</i>
Argumenty przeciw stosowaniu
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Są pewne, nieliczne stany chorobowe, w których witamina D nie powinna być stosowana: w tym nadwrażliwość na wit. D, która objawia się objawami klinicznymi i nadmiernym stężeniem wapnia we krwi, hiperwitaminoza D, w zespole Williama (genet.), hipermineralizacja kośćca w różnych wrodzonych zespołach.</i>
Własne uwagi
<p><i>Uważam, że witamina D jest bardzo ważną substancją dla prawidłowego rozwoju i wzrastania wszystkich elementów narządu ruchu (kości, mięśni, stawów). Powinna być stosowana zarówno w warunkach działań profilaktycznych (duże niedobory u zdrowej populacji), jak też w wielu stanach chorobowych. Udowodniono jej działanie plejotropowe, w tym głównie jako czynnik zwiększający odporność, zmniejszający zapadalność na choroby układu krążenia i niektóre nowotwory.</i></p>
Prof. dr hab. med. Ewa Helwich
Argumenty przemawiające za stosowaniem
<ul style="list-style-type: none"> • <i>W populacji noworodków i niemowląt, czyli dzieci optymalnie karmionych piersią, podaż jest zbyt niska, gdyż w mleku matki zawartość witaminy D jest niska (ok. 40 IU/litr), niewystarczająca dla karmionego dziecka, nawet jeśli matka karmiąca piersią stosuje suplementację farmakologiczną według dawek rekomendowanych populacji ogólnej. Dlatego zalecenia suplementacji witaminą D dotyczą noworodków i niemowląt.</i> • <i>Noworodki donoszone i niemowlęta:</i> <ul style="list-style-type: none"> ➢ <i>0-6 miesięcy: 400 IU/dobę od pierwszych dni życia niezależnie od sposobu karmienia;</i> ➢ <i>6-12 miesięcy: 400 – 600 IU/dobę zależnie od dobowej ilości witaminy D przyjętej z pokarmem;</i> • <i>Noworodki urodzone przedwcześnie:</i> <ul style="list-style-type: none"> ➢ <i>suplementacja powinna być prowadzona pod kontrolą 25(OH)D w surowicy, tak aby utrzymać stężenie optymalne w granicach >30-50 ng/ml;</i> ➢ <i>jeżeli oznaczenie 25(OH)D nie jest możliwe, zalecane jest stosowanie dawki 800 IU/dobę do czasu terminu porodu fizjologicznego i uzyskania wieku korygowanego zero (40 hbd).</i>
Argumenty przeciw stosowaniu
<ul style="list-style-type: none"> • <i>W sytuacjach szczególnych, takich jak nadwrażliwość na witaminę D, należy indywidualizować podaż.</i> • <i>Przed wdrożeniem suplementacji witaminy D, zwłaszcza przy użyciu dawek wyższych od rekomendowanych w populacji ogólnej, należy przeprowadzać ukierunkowany wywiad w celu zmniejszenia ryzyka jej podania osobie z nadwrażliwością. Jeżeli ustalone będzie rozpoznanie hiperkalcemii, hiperkalcemii, kamicy nerkowej, nefrokalcynozy, mutacji genu CYP24A1, SLC34A1 lub innych postaci nadwrażliwości na witaminę D u pacjenta lub członków rodziny, wówczas suplementacja powinna być prowadzona indywidualnie, pod kontrolą wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej, w tym zwłaszcza kalcemii, kalcemii, 25(OH)D i 1,25(OH)2D.</i>
Własne uwagi
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Suplementacja witaminą D jest konieczna u noworodków i niemowląt. Powinna być przestrzegana szczególnie rygorystycznie w populacji noworodków urodzonych przedwcześnie ze względu na znaczną dynamikę wzrastania tych dzieci.</i>
Prof. dr hab. n. med. Janusz Książyk
Argumenty przemawiające za stosowaniem
<ul style="list-style-type: none"> • <i>W suplementacji populacyjnej</i> • <i>W leczeniu chorób z niedoboru witaminy D</i>
Argumenty przeciw stosowaniu
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Objawy toksyczności witaminy D obserwowane są bardzo rzadko. Związane są one z hiperkalcemią oraz hiperkalcemią i mogą wystąpić przy niekontrolowanej, nadmiernej podaży witaminy i prowadzącej do osiągnięcia stężeń 25(OH)D powyżej 150-200 ng/ml.</i> • <i>Przeciwwskazania do podawania witaminy D obejmują też: chorobę ziarniniakową i niektóre postaci chłoniaków.</i> • <i>Obciążenia wrodzonymi chorobami uwarunkowanymi genetycznie stanowią przeciwwskazania do podawania witaminy D:</i>

<ul style="list-style-type: none"> ➤ idiopatyczna hiperkalcemia niemowląt (mutacja w genie CYP24A1) ➤ zespół Williamsa-Beurena ➤ nadmierna synteza 1,25(OH)2D w przypadku mutacji w genie SLC34A1
Własne uwagi
<ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyczne podawanie witaminy D w populacji jest zalecane, a dawkowanie zależne od wieku, masy ciała, nasłonecznienia (pory roku), diety i trybu życia. Nie ma wskazań do oznaczeń 25(OH)D w populacji. • Profilaktyczne podawanie witaminy D w grupach ryzyka polega na stosowaniu dawek maksymalnych dla danej grupy wiekowej populacji ogólnej z oceną stężenia 25(OH)D. Dawkowanie witaminy D w przypadku potwierdzonego laboratoryjnie jej niedoboru wymaga stosowania dawek zależnych od stężenia 25(OH)D i wieku, z uwzględnieniem charakterystyki schorzenia, stosowanych leków i masy ciała.
Lek. med. Łukasz Kwinta
Argumenty przemawiające za stosowaniem
<ul style="list-style-type: none"> • Dysponujemy danymi potwierdzającymi zmniejszenie ryzyka upadków na skutek suplementacji witaminy D u osób ≥ 65 roku życia (w zależności od źródła danych od 600 do co najmniej 1000 jednostek międzynarodowych (IU) stosowanych codziennie). Stosowanie wyższych dawek w dłuższych interwałach czasowych nie zapewnia adekwatnego efektu, a niektóre opracowania wskazują na zwiększenie ryzyka upadków. • Dostępne dane wskazują, że suplementacja witaminy D w skojarzeniu z suplementacją wapnia jest postępowaniem skutecznym w populacji starszych osób (zwł. ≥ 65 r.ż.) w profilaktyce osteoporozy i złamań kostnych związanych z osteoporozą. • Wykazano bezpieczeństwo suplementacji witaminy D w powyższych dawkach (dobowa dawka toksyczna wynosi powyżej 4000 IU witaminy D). • Jak wspomniano, kobiety ciężarne stanowią populację wymagającą suplementacji witaminy D zarówno z uwagi na jej wpływ na przebieg ciąży, jak i rozwój płodu.
Argumenty przeciw stosowaniu
<ul style="list-style-type: none"> • Dysponujemy danymi sugerującymi rolę niedoboru witaminy D w rozwoju i przebiegu chorób autoimmunologicznych (gł. stwardnienie rozsiane, cukrzyca typu I, reumatoidalne zapalenie stawów, astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc), chorób nowotworowych (gł. raka jelita grubego, raka piersi, raka gruczołu krokowego, raka jajnika), chorób sercowo-naczyniowych, metabolicznych, czy infekcyjnych, jednak wciąż są one niewystarczające, aby jednoznacznie zalecić suplementację witaminy D jako działanie prewencyjne w odniesieniu do tych stanów chorobowych.
Własne uwagi
<ul style="list-style-type: none"> • Obecny stan wiedzy uzasadnia stosowanie suplementacji witaminy D u osób w wieku ≥ 65 r.ż. w profilaktyce upadków i złamań kostnych. Wśród dostępnych form witaminy D to witamina D3 (cholekalcyferol) powinna być rutynowo stosowana. Biorąc pod uwagę potrzebę ujednocnienia dawki w przypadku powszechnego stosowania suplementacji, najoptymalniejszą dawką wydaje się 1000 IU / dobę. • Pewne populacje chorych (z zaburzeniami wchłaniania na skutek nieswoistych chorób zapalnych jelit i celiakii lub z chorobami wątroby i nerek) mogą wymagać wyższych dawek witaminy D. W grupach tych (jak również wśród pacjentów ze stwierdzonym istotnym niedoborem witaminy D) zasadne wydaje się oznaczenie poziomu witaminy D przed rozpoczęciem leczenia oraz po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia suplementacji (w celu weryfikacji skuteczności postępowania). • Kobiety ciężarne jako populacja o szczególnym zapotrzebowaniu na witaminę D powinny być objęte powszechnym dostępem do suplementacji witaminy D.

- 4) Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii oraz możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane ze stosowaniem ocenianej technologii?

Tabela 4 Opinia ekspertów dot. niewłaściwego stosowania witaminy D

Prof. dr hab. med. Mirosław Jarosz
Problemy
<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych o konkretnym projekcie
Nadużycia / niewłaściwe stosowanie
<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych o konkretnym projekcie

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński
Problemy
<ul style="list-style-type: none"> • Potencjalnym zagrożeniem dla zdrowia może być zbyt łatwa dostępność terapii (kilka lat temu witamina D była dostępna tylko z przepisu lekarza, obecnie w aptece można kupić wiele preparatów witaminy D zarejestrowanych jako suplementy diety bez recepty - często są to preparaty zawierające relatywnie duże dawki witaminy D).
Nadużycia / niewłaściwe zastosowanie
<ul style="list-style-type: none"> • U pojedynczych osób stosowanie dużych dawek witaminy D może być szkodliwe.
Prof. dr hab. n. med. Danuta Chlebna-Sokół
Problemy
<ul style="list-style-type: none"> • Problemy to ocena (nierefundowane badanie) stężenia wit. D we krwi. Wynik tego badania jest podstawą do ustalenia dawki leczniczej preparatu witaminy D.
Nadużycia / niewłaściwe zastosowanie
<ul style="list-style-type: none"> • Możliwości nadużywania / niewłaściwego zastosowania są bardzo duże. Wynika to z nadmiernej niekontrolowanej reklamy stosowania wit. D w środkach masowego przekazu. Uważam, że to lekarze (pediatrzy, rodzinni, POZ) powinni ustalać dawki czy to lecznicze, czy to profilaktyczne.
Prof. dr hab. med. Ewa Helwich
Problem
<ul style="list-style-type: none"> • Większość preparatów witaminy D dostępnych na rynku jest suplementami diety, a nie lekami.
Nadużycia / niewłaściwe zastosowanie
Brak odpowiedzi
Prof. dr hab. n. med. Janusz Książyk
Problem
<ul style="list-style-type: none"> • Brak skutecznej kontroli dostępnych preparatów (suplementów). • W razie rozpoznania hiperkalcemii, hiperkalcemii, kamicy nerkowej, nefrokalcynozy, mutacji genu CYP24A1, SLC34A1 lub innych postaci nadwrażliwości na witaminę D u pacjenta lub członków rodziny, wówczas suplementacja powinna być prowadzona indywidualnie, pod kontrolą wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej, w tym zwłaszcza kalcemii, PTH, kalciurii, 25(OH)D i 1,25(OH)2D.
Nadużycia / niewłaściwe zastosowanie
<ul style="list-style-type: none"> • Trudno powiedzieć. Niewiedza lekarzy w zakresie diagnostyki objawów klinicznych zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i witaminy D? • Nadmierna aktywność marketingowa firm? Skoro rynek dotyczy całej populacji?
Lek. med. Łukasz Kwinta
Problem
<ul style="list-style-type: none"> • Z uwagi na szeroki zakres terapeutyczny witaminy D, suplementacja w proponowanych dawkach nie wiąże się z zagrożeniami wynikającymi z toksyczności. • Ilość preparatów witaminy D3 oraz szeroka ich dostępność zapewnia łatwy dostęp do tych leków. • Nie dostrzegam innych problemów w związku z proponowaną interwencją.
Nadużycia / niewłaściwe zastosowanie
<ul style="list-style-type: none"> • Nie dostrzegam możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania.

6. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

6.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań dotyczących stosowania witaminy D w profilaktyce wśród dzieci, młodzieży i osób dorosłych przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz The Cochrane Library. Ze względu na dużą liczbę badań klinicznych dotyczących ocenianej technologii medycznej Agencja zdecydowała o uwzględnieniu w niniejszym opracowaniu wyłącznie najbardziej wiarygodnych dowodów naukowych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizą lub bez. Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji kierowano się następującymi kryteriami:

Populacja: dzieci, młodzież i osoby dorosłe

Interwencja: witamina D3 (cholekalcyferol) w postaci do doustnego stosowania. Z przyczyn opisanych w rozdziale 3 nie uwzględniono innych form witaminy D.

Komparator: placebo / brak leczenia

Dopuszczono jednoczesną interwencję np. z wapniem, jeśli była ona stosowana w identycznej dawce w grupie badanej i kontrolnej.

Punkty końcowe: istotne klinicznie punkty końcowe. Nie włączano badań, w których jedynymi punktami końcowymi były parametry biochemiczne i inne surogatowe punkty końcowe.

Typ badań: przegląd systematyczny

Inne: publikacje w języku angielskim lub polskim.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23 kwietnia 2018 roku. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 7. Załączniki.

W celu odnalezienia dodatkowych badań, przeszukano także referencje przeglądów zidentyfikowanych w trakcie prac nad opracowaniem.

W każdy etap selekcji informacji (najpierw na podstawie abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów) zaangażowanych było dwóch niezależnie pracujących analityków. W przypadku niezgodności dotyczących włączenia lub wykluczenia pełnego tekstu badania do analizy, zastosowano konsensus jako metodę rozstrzygnięcia. Selekcję badań przeprowadzono na podstawie wymienionych powyżej kryteriów włączenia, przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania.

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA.

Zgodnie z wytycznymi Agencji przeglądy systematyczne zostały ocenione w skali AMSTAR.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Po wstępnym rozpoznaniu zasobów literaturowych i stwierdzeniu istnienia dużej liczby badań dotyczących suplementacji witaminy D wśród zróżnicowanej pod względem sytuacji klinicznej populacji, włączano badania dla wskazań podanych przez ekspertów klinicznych (Tabela 2. Opinie ekspertów dot. wskazań i grup pacjentów, u których powinno stosować się witaminę D) i opublikowane nie wcześniej niż w roku 2013. Z przeglądu wykluczono także badania, w których suplementacja witaminy D była stosowana w ramach leczenia, a nie profilaktyki (w ślad za zleceniem MZ). Wyjątek stanowi cukrzyca oraz choroby autoimmunologiczne, które zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu, pomimo że stosowanie witaminy D w odnalezionych badaniach miało na celu kontrolę choroby a nie jej prewencję. Za włączeniem badań dotyczących leczenia cukrzycy i chorób autoimmunologicznych, przemawiał fakt, że wskazanie to zostało również wymienione przez ekspertów klinicznych.

Ponadto do analizy nie włączono badań, w których nie zdefiniowano jaką interwencję otrzymywali pacjenci (cholekalcyferol, ergokalcyferol, metabolity / analogi witaminy D) lub w przypadku łącznej analizy wyników z grupy interwencji, obejmującej interwencje inne niż cholekalcyferol.

W trakcie prac natrafiono na dużą różnorodność dawek oraz schematów podania cholekalcyferolu stosowanych w poszczególnych badaniach. Z uwagi na fakt, że zlecenie MZ dotyczy powszechnego stosowania, założono, że należy ograniczyć się do samodzielnej suplementacji witaminy D, w związku z tym do niniejszego opracowania włączano jedynie badania, w których witaminę D podawano codziennie w formie do doustnego stosowania. Wykluczano opracowania, w których cholekalcyferol podawany był dodatkowo lub jedynie w bulusie.

W pierwszej kolejności brano pod uwagę przeglądy systematyczne badań z randomizacją. W przypadku braku powyższych przeglądów dla jakiegoś wskazania, wzięto pod uwagę przeglądy systematyczne badań obserwacyjnych.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu do analizy włączono 20 przeglądów systematycznych, dotyczących:

- śmiertelności - Chowdhury 2014;
- chorób nowotworowych - Bjelakovic 2014;
- astmy – Martineau 2016;
- ciśnienia krwi – Beveridge 2015;
- chorób autoimmunologicznych – Franco 2017;
- depresji – Gowda 2014;
- cukrzycy typu 2 – Xinyi Li 2018, Seida 2014 oraz cukrzycy typu 1 – Gregoriou 2017;
- infekcji – Christensen 2017, Yakoob 2016, Martineau 2016;
- ciąży i wyników zdrowotnych matek i noworodków – De-Regil 2016, Pérez-Lopez 2015;
- otyłości – Chandler 2014;
- złamań i upadków - Kahwati 2018, Wu 2017;
- chorób serca – Ford 2014;
- bólu – Wu 2016,
- bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem witaminy D – Malihi 2017.

Wyniki wyszukiwania przedstawiono w tabelach poniżej. We wszystkich odnalezionych publikacjach witamina D była porównywana do placebo lub braku leczenia. Dawki dobowe witaminy D przyjmowane doustnie wahały się od 10 do 7 000 IU.

Spośród wskazań wymienionych przez ekspertów klinicznych, nie odnaleziono przeglądów spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania dla wskazań: stwardnienie rozsiane oraz schorzenia układu kostnego. W jednej ze zidentyfikowanych publikacji dotyczącej stwardnienia rozsianego – Torkildsen 2012, odnaleziono jedynie informację, że wyniki dwóch badań obserwacyjnych (nie podano ich szczegółowej charakterystyki) wskazują na odwrotnie proporcjonalną zależność między ryzykiem choroby a raportowanym wysokim spożyciem witaminy D (> 400 IU/dziennie). Natomiast w przypadku stosowania witaminy D w prewencji krzywicy i osteomalacji, które stanowią schorzenia układu kostnego, należy podkreślić, że suplementacja witaminy D w tym zakresie stanowi ugruntowaną praktykę i jest zalecana przez globalne wytyczne (Munns 2016). Wskazania te są ujęte we wskazaniach rejestracyjnych niektórych produktów leczniczych zawierających cholekalcyferol.

W ramach podsumowania najważniejsze informacje z badań oraz otrzymane wyniki przedstawiono w Tabeli 8. Podsumowanie dowodów naukowych dotyczących stosowania witaminy D.

6.2.1. Wyniki analizy klinicznej

Tabela 5. Przeglądy systematyczne

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
Śmiertelność	<p>Chowdhury 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wymieniono: AV, JCK-deJ, ErasmusAGE, Nestlé Nutrition (Nestec Ltd), Metagenics Inc, AXA, jednak zaznaczono, że nie miało to wpływu na przebieg badania.</p> <p>Autorzy badania nie zgłosili konfliktu interesów</p> <p><u>Ocena w skali AMSTAR:</u> Wysoka</p>	<p>Cel: Ocena wystąpienia śmiertelności a suplementacja witaminy D podawanej samodzielnie w porównaniu do placebo lub braku leczenia na podstawie badań randomizowanych</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, Cochrane (do 1 sierpnia 2013 r.)</p>	<p>Populacja: Populacja ogółem oraz pacjenci z wcześniej istniejącymi chorobami przewlekłymi</p> <p>Porównane interwencje: Witamina D vs placebo / brak leczenia</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Śmiertelność całkowita lub zgony z powodu chorób sercowo-naczyniowych, nowotworów lub innych przyczyn <p>Nie definiowano pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych</p> <p>Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne oraz badania obserwacyjne (jeżeli oceniały związek pomiędzy stężeniem 25-hydroksywitaminy D a ryzykiem wystąpienia zgonu u osób dorosłych); uczestnicy badania z jednej z następujących kategorii: populacja ogólna – pacjenci, którzy nie zostali wybrani na podstawie wcześniej istniejącej choroby przewlekłej, w tym układu sercowo-naczyniowego, zaburzeń metabolicznych, zaburzenia nerek (prewencja pierwotna); lub osoby z wcześniej istniejącymi chorobami przewlekłymi (tj. prewencja wtórna).</p>	<p>Włączone badania: 22 badania RCT oraz 73 badania obserwacyjne. 14 badań dotyczyło stosowania witaminy D3.</p> <p>Liczebność populacji: od 98 do 2 686</p> <p>Stężenie początkowe witaminy D (25-hydroksywitaminy D): Mediana 15,2 (10,4; 21,3) ng/ml (wartość podana dla wszystkich badań randomizowanych w tym badań, które nie spełniały kryteriów włączenia)</p> <p>Dawkowanie witaminy D Dzienna dawka witaminy D od 10 do 6 000 IU</p> <p>Czas obserwacji / leczenia Czas przyjmowania witaminy D od 11 dni* do 3,75 lat Czas trwania obserwacji: od 139 dni* do 6,8 lat</p> <p>Kluczowe wyniki: <i>Witamina D3 vs placebo / brak leczenia:</i> <u>Śmiertelność</u> Wynik z metaanalizy z 5 badań (dotyczy pacjentów zdrowych):</p> <ul style="list-style-type: none"> Brak istotnej statystycznie różnicy w redukcji ryzyka zgonu <ul style="list-style-type: none"> RR=0,91 (0,81; 1,01) <p>Wynik z metaanalizy z 9 badań (dotyczy pacjentów z wcześniejszymi chorobami):</p> <ul style="list-style-type: none"> Brak istotnej statystycznie różnicy w redukcji ryzyka zgonu <ul style="list-style-type: none"> RR=0,84 (0,65; 1,09) <p>Wynik z metaanalizy z 14 badań (populacja ogółem)</p> <ul style="list-style-type: none"> Istotna statystycznie różnica w redukcji ryzyka zgonu <ul style="list-style-type: none"> RR=0,89 (0,80; 0,99) <p>Ocena pozostałych punktów końcowych dotyczyła badań, które nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego opracowania.</p> <p>W badaniu nie oceniano profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Wnioski autorów: Wyniki z randomizowanych badań klinicznych wskazują, że suplementacja witaminy D w populacji ogółem wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia zgonów o 11%. W ramach przeglądu systematycznego badań obserwacyjnych wykazano związek pomiędzy stężeniem witaminy D a ryzykiem zgonu z</p>

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
				<p>powodu zaburzeń sercowo-naczyniowych, nowotworów, lub innych przyczyn.</p> <p>Pomimo otrzymania powyższych wyników, przed przystąpieniem do powszechnego stosowania witaminy D należy przeprowadzić dodatkowe badania z ustaloną dawką oraz czasem stosowania witaminy D.</p> <p>*przeliczenia analityków Agencji, w badaniu podano czas przyjmowania witaminy D od 0,03 lat, a czas trwania obserwacji 0,38 lat</p>
Nowotwory	<p>Bjelakovic 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> The Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research, Rigshospitalet, Dania, Ministry of Education, Science and Technological Development of the Republic of Serbia, Serbia. Konflikt interesów autorów nieznany.</p> <p><u>Ocena w skali AMSTAR:</u> Wysoka</p>	<p>Cel: Ocena korzyści i szkód związanych ze stosowaniem witaminy D w prewencji nowotworów</p> <p>Synteza wyników: ilościowa i jakościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL, LILACS, Science Citation Index Expande, (do lutego 2014 r.) oraz ControlledTrials.com, ClinicalTrials.gov, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform</p>	<p>Populacja: Pacjenci > 18 rok życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdrowi lub zrekrutowani z populacji ogólnej, • ze stabilną chorobą • z niedoborem witaminy D. <p>Pacjenci z chorobą nowotworową byli wykluczani z badania.</p> <p>Porównane interwencje: Witamina D w monoterapii lub w kombinacji z wapniem vs odpowiednio dopasowane placebo</p> <p>Punkty końcowe: <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Występowanie nowotworów • Śmiertelność bez względu na przyczynę • Śmiertelność spowodowana nowotworem <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane • Jakość życia • Ekonomia zdrowia <p>Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne</p>	<p>Włączone badania: 18 badań z randomizacją, w tym 5 badań spełniało kryteria włączenia pod względem ocenianej interwencji</p> <p>Liczebność populacji Witamina D: od 36 do 2 649 Kontrola: od 34 do 2 643</p> <p>Stężenie początkowe witaminy D (25-hydroksywitaminy D): W jednym badaniu raportowano stężenie początkowe witaminy D: od 20 do 50 nmol/L (Jansesn 2010)</p> <p>Dawkowanie witaminy D Dzienna dawka witaminy D od 400 do 3 000 IU</p> <p>Czas obserwacji / przyjmowania witaminy D Czas przyjmowania witaminy D: od 5 miesięcy do 4 lat Czas trwania obserwacji wyniósł od 5 miesięcy do 6,2 lat</p> <p>Kluczowe wyniki: <i>Witamina D3 vs placebo/brak leczenia:</i> <u>Występowanie nowotworów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W 5 badaniach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w redukcji ryzyka wystąpienia nowotworu: <ul style="list-style-type: none"> ○ RR=1,04 (0,91; 1,19) Avenell 2012* ○ RR=0,32 (0,01; 7,48) Janssen 2010** ○ RR=0,58 (0,31; 1,07) Lappe 2007** ○ RR=3,00 (0,12; 72,31) Larsen 2012 ○ RR=1,00 (0,09; 10,95) Wood 2012 <p><u>Śmiertelność bez względu na przyczynę</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W 4 badaniach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w redukcji ryzyka zgonu bez względu na przyczynę: <ul style="list-style-type: none"> ○ RR=0,95 (0,88; 1,02) Avenell 2012 ○ RR=0,32 (0,01; 7,48) Janssen 2010 ○ RR=0,37 (0,12; 1,07) Lappe 2007 ○ RR=0,33 (0,01; 8,12) Prince 2008* <p><u>Śmiertelność spowodowana nowotworem</u></p>

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
				<ul style="list-style-type: none"> • W 1 badaniu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania śmiertelności spowodowanej nowotworem: <ul style="list-style-type: none"> ○ RR=0,85 (0,69; 1,04) Avenell 2012** <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ocenie ryzyka występowania:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Hiperkalemii: <ul style="list-style-type: none"> ○ RR=1,62 (0,67; 3,91) Avenell 2012** ○ RR=1,51 (0,06; 36,86) Wood 2012 b) Kamicy nerkowej <ul style="list-style-type: none"> ○ RR=1,00 (0,14; 7,08) Avenell 2012** ○ RR=1,64 (0,10; 26,21) Lappe 2007** c) Niewydolności nerki: <ul style="list-style-type: none"> ○ RR=0,40 (0,08; 2,06) Avenell 2012** d) Zaburzenia ze strony układu krążenia <ul style="list-style-type: none"> ○ RR=0,50 (0,03; 7,95) Wood 2012 e) Zaburzenia ze strony układu pokarmowego <ul style="list-style-type: none"> ○ RR=5,55 (0,31; 99,47) Wood 2012 <p>W żadnym z włączonych badań nie oceniano jakości życia.</p> <p>* Łączne wyniki dla <i>witamina D3 vs placebo oraz witamina D3 + wapń vs placebo + wapń</i></p> <p>**<i>Witamina D3 + wapń vs placebo + wapń</i></p> <p>Wnioski autorów:</p> <p>Metaanaliza badań nie wykazała wpływu suplementacji witaminy D3 na zapobieganie chorobom nowotworowym.</p> <p>Ponieważ włączono małą liczbę badań dot. stosowania witaminy D3 lub witaminy D3 z wapniem, otrzymane wnioski mogą wynikać z błędu II-go rodzaju (przyjęcie hipotezy zerowej, pomimo że jest ona fałszywa). Hipoteza zerowa: brak wpływu suplementacji witaminy D na występowanie nowotworów – przypis autora).</p> <p>Autorzy badania stwierdzili, że witamina D ogółem ma neutralny wpływ na występowanie nowotworów.</p>
Astma	Martineau 2016 <u>Źródło finansowania:</u> Chris Griffiths, St George's, University of London, National	Cel: Ocena efektywności suplementacji witaminy D w redukcji ryzyka zaostrzenia ciężkiej astmy (zdefiniowana jako konieczność przyjmowania	Populacja: Dzieci i osoby dorosłe z klinicznymi objawami astmy (świsł, krótki oddech, tkliwość klatki piersiowej, kaszel), zmienny przepływ powietrza Porównane interwencje:	Włączone badania: 9 badań z randomizacją, z czego tylko 3 spełniało kryteria włączenia pod względem interwencji Badania włączone do niniejszej analizy obejmowały populację pediatryczną. Liczebność populacji <u>Witamina D:</u> od 15 do 217

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
	<p>Institute for Health Research (NIHR), za pośrednictwem Cochrane Infrastructure, Cochrane Programme Grant, lub Cochrane Incentive finansowane dla Cochrane Airways. The views and opinions, NIHR, NHS, lub Department of Health, UK. Autorzy badania nie zgłosili konfliktu interesów</p> <p>Ocena w skali AMSTAR Wysoka</p>	<p>kortykosteroidów) i poprawy objawów klinicznych astmy.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa i jakościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy): Wewnętrzna baza Cochrane, która uwzględniła bazy: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, PsycINFO oraz ClinicalTrials.gov, World Health Organization, ISRCTN, Australian New Zealand Clinical Trials Registry, UMIN Clinical Trials Registry (do 6 stycznia 2016 r.)</p>	<p>Witamina D (lub 25(OH)D, 1,25(OH)₂D) vs leczenie inne niż witaminą D</p> <p>Punkty końcowe: <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Częstość występowania astmy ciężkiej zdefiniowanej jako konieczność przyjmowania kortykosteroidów <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania zaostrzeń astmy wymagających wizyt w szpitalu lub w oddziale ratunkowym lub obu, • test kontroli astmy ACT (ang. <i>Asthma Control Test</i>) na koniec badania, • wynik testu dot. natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej FEV1 (ang. <i>forced expiratory volume in the 1st second</i>) na koniec badania, • częstość występowania ciężkich działań niepożądanych, • częstość występowania astmy śmiertelnej, • częstość występowania zaostrzeń astmy określonej w protokole, • badanie końcowe eozynofiliów w płwocinie, • szczytowy przepływ wydechowy na koniec badania, • częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z suplementacją witaminy D lub jej metabolitów, • proporcja pacjentów, którzy wycofali się z badania. 	<p><u>Grupa kontrolna:</u> od 15 do 213</p> <p>Stężenie początkowe witaminy D (25-hydroksywitaminy D): średnia 30 nmol/l (Lewis 2012) i 71 nmol/l (Tachimoto 2016)</p> <p>Dawkowanie witaminy D</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 200 IU/ dzień ○ 1 000 IU / dzień ○ 800 IU / dzień <p>Czas obserwacji / leczenia Czas przyjmowania witaminy D od 4 do 12 m-cy Czas trwania obserwacji: od 6 do 12 m-cy</p> <p>Kluczowe wyniki: Witamina D3 vs placebo</p> <p><u>Wskaźnik szczytowego przepływu powietrza</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W 1 badaniu wykazano istotną statystycznie różnicę w średnim szczytowym przepływie powietrza mierzonym na koniec badania ○ MD=11,50 (4,26-18,74) Tachimoto 2016 <p><u>Częstość występowania zaostrzeń astmy (≥1 przypadek zaostrzenia) wymagających leczenia kortykosteroidami:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W 1 z dwóch badań wykazano istotną statystycznie różnicę w częstości występowania zaostrzeń astmy wymagających leczenia kortykosteroidami ○ RD=0,02 (-0,04; 0,08) OR=1,99 (0,08; 50,26) Tachimoto 2016; ○ RD=0,16 (0,03; 0,75) Urashima 2010 <p><u>Częstość występowania zaostrzeń astmy (≥1 przypadek zaostrzenia) wymagających wizyt w szpitalu lub w oddziale ratunkowym lub obu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W 1 badaniu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania astmy wymagających wizyt w szpitalu, oddziale ratunkowym lub obu ○ OR=0,20 (0,02; 2,02) Tachimoto 2016 <p><u>Efekt suplementacji witaminy D oceniany w skali kontroli astmy ACT (ocena astmy od łagodnej do umiarkowanej)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W 1 badaniu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ocenie kontroli astmy: ○ MD=0,62 (-0,61; 1,84) Tachimoto 2016 <p><u>Częstość występowania astmy śmiertelnej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W 2 badaniach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania astmy śmiertelnej: ○ RD=0,0 (-0,05; 0,05) Tachimoto 2016

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
			<p>Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne z przynajmniej 12-godniowym czasem obserwacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ RD=0,0 (-0,0; 0,04) Urashima 2010 <p><u>Efekt suplementacji witaminy D oceniany testem dot. nateżonej objętości wydechowej pierwszosekundowej FEV1 (ang. forced expiratory volume in the 1st second) na koniec badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W 1 badaniu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w objętości powietrza wydmuchniętej podczas badania: <ul style="list-style-type: none"> ○ MD=0,40 (-2,13; 2,93) Tachimoto 2016 <p><u>Częstość występowania poważnych działań niepożądanych z jakiegokolwiek powodu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W 2 badaniach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania działań niepożądanych: <ul style="list-style-type: none"> ○ OR=1,99 (0,08; 50,25) Tachimoto 2016 ○ OR=0,57 (0,05; 6,48) Urashima 2010 <p><u>% eozynofilów w dolnych drogach oddechowych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W 1 badaniu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w procentowej zawartości eozynofilów w dolnych drogach oddechowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ MD=0,79 (-0,98; 2,56) Tachimoto 2016 <p><u>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w wyniku stosowania witaminy D</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W 2 badaniach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy: <ul style="list-style-type: none"> ○ RD=0,0 (-0,05; 0,05) Tachimoto 2016 ○ RD=0,0 (-0,04; 0,04) Urashima 2010 <p><u>Częstość rezygnacji pacjentów z badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W 2 badaniach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy: <ul style="list-style-type: none"> ○ OR=1,00 (0,22; 4,56) Lewis 2012 ○ OR=3,47 (0,87; 13,88) Urashima 2010 <p>Wnioski autorów</p> <p>Suplementacja witaminy D ma kliniczny i statystyczny wpływ na redukcję wskaźnika zaostrzeń astmy wymagającej leczenia kortykosteroidami (metaanaliza 3 badań wysokiej jakości RR=0,63 (0,45-0,88), 680 badanych). Tylko w dwóch badaniach (w tym Tachimoto 2016) raportowano ciężkie działania niepożądane u dzieci jednak badanie to charakteryzowało się małą liczebnością.</p> <p>Autorzy pracy wskazują, że tylko w nielicznych przypadkach podano wyjściowe stężenie witaminy D. Może nieść to za sobą pewne ograniczenia, ponieważ podstawowy poziom witaminy D może modyfikować wpływ podawania witaminy D na ryzyko zaostrzeń astmy. W przeglądzie uwzględniono dowody pochodzące ze stosunkowo niewielkiej liczby badań, a wyników nie należy uogólniać na populację pacjentów, którzy nie są reprezentowani. W szczególności istnieje względny brak dowodów dot. wpływu witaminy D u osób z ciężką astmą, o czym świadczy mała liczba zaostrzeń raportowanych we włączonych</p>

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
				<p>badaniach, które wymagały wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji lub obu oraz brak śmiertelnych zaostrzeń.</p> <p>Wyniki otrzymane z badań wśród osób dorosłych nie powinny być generalizowane na populację pediatryczną.</p>
Nadciśnienie tętnicze	<p>Beveridge 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji o źródle finansowania. Autorzy badania nie zgłosili konfliktu interesów</p> <p><u>Ocena w skali AMSTAR:</u> Niska (brak listy badań wykluczonych z przeglądu oraz przyczyn ich wykluczenia, brak informacji o finansowaniu przeglądu oraz badań pierwotnych włączonych do analizy)</p>	<p>Cel: Ocena suplementacji witaminy D w ocenie zmniejszenia ciśnienia krwi</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy): - MEDLINE, CINAHL, EMBASE, Cochrane Library, oraz ClinicalTrials.gov (1 stycznia 1966 do 31 marca 2014 r.).</p>	<p>Populacja: Pacjenci > 16 r.ż. (pacjenci zdrowi i chorzy bez względu na rodzaj występującej choroby) Pacjenci dializowani byli wykluczeni z badania</p> <p>Porównane interwencje: Witamina D vs. placebo lub witamina D + dodatkowa terapia* vs placebo + dodatkowa terapia* *Dodatkowa terapia np. wapń / produkty fortyfikowane żelazem</p> <p>Punkty końcowe: <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi <p>Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne</p>	<p>Włączone badania: 52 badania z randomizacją (46 włączonych do metaanalizy), w tym 16 spełniało kryteria włączenia. Metaanalizę przeprowadzono dla wyników z badań ogółem oraz dla poszczególnych pacjentów o ile takie dane były raportowane.</p> <p>Liczebność populacji: od 28 do 305</p> <p>Stężenie początkowe witaminy D (25-hydroksywitaminy D): Średnia od 21 do 91 nmol/l</p> <p>Dzienna dawka witaminy D: od 200 IU do 7 000 IU</p> <p>Czas obserwacji / leczenia Czas suplementacji witaminy D od 8 tygodni do 12 miesięcy Czas obserwacji: nie raportowano W badaniu podano czas określony jako „duration”, przyjęto iż jest to czas trwania suplementacji</p> <p>Kluczowe wyniki: <i>Witamina D3 vs placebo/brak leczenia:</i> <u>Zmiana ciśnienia krwi skurczowego (ciśnienie końcowe vs początkowe)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wyniki dla indywidualnych danych pacjenta raportowanych w badaniach pierwotnych: <p>W 1 badaniu wykazano istotną statystycznie różnicę (wyniki z 6 badań nieistotne statystycznie):</p> <ul style="list-style-type: none"> MD= -3,2 (-6,4; -0,01) Toxqui 2013* MD=-0,5 (-6,3; 5,3) Schleithoff 2006 MD=0,7 (-2,4; 3,8) Wood 2012 MD=-1,7 (-4,9; 1,5) Larsen 2012 MD=2,1 (-1,6; 5,8) Gepner 2012 MD=-1,3 (-11,2; 8,6) Wamberg 2013 MD=-2,2 (-12,6; 8,2) Petchey 2013 <p>*zdrowe kobiety w wieku 18-35 lat</p> <ul style="list-style-type: none"> Wyniki badań dla danych zagregowanych <p>W 1 badaniu wykazano istotną statystycznie różnicę (wyniki z 12 badań nieistotne statystycznie):</p> <ul style="list-style-type: none"> MD=-6,5 (-12,4; -0,6) Pfeifer 2001* MD=2,2 (-1,4; 5,8) Gepner 2012

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
				<ul style="list-style-type: none"> ○ MD=2,0 (-3,6; 7,6) Muldownwy 2012 (wiek > 64 r.ż.) ○ MD=-1,0 (-8,9; 6,6) Muldownwy 2012 (wiek 20-40 lat) ○ MD=2,7 (-2,5; 7,9) Salehpour 2012 ○ MD=0,9 (-2,2; 4,0) Wood 2012 ○ MD=-5,7 (-9,9; 1,5) Asemi 2013 ○ MD=0,4 (-10,4; 11,2) Breslavsky 2013 ○ MD=-5,7 (-11,5; 0,1) Forman 2013 ○ MD=2,0 (-4,5; 8,5) Larsen 2012 ○ MD=0,2 (-13,5; 13,9) Petchey 2013 ○ MD=-4,1 (-11,7; 3,5) Toxqui 2013 ○ MD=-5,0 (-14,6; 4,6) Wamberg 2013 ○ MD=3,0 (-3,3; 9,3) Yiu 2013 <p>*kobiety w wieku starszym (średnia wieku 75 lat)</p> <p><u>Zmiana ciśnienia krwi rozkurczowego (ciśnienie końcowe vs początkowe)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki dla indywidualnych danych pacjenta raportowanych w badaniach: <p>W 7 badaniach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ MD=-1,8 (-5,8; 2,2) Schleithoff 2006 ○ MD=1,0 (-0,4; 2,4) Wood 2012 ○ MD=-1,2 (-3,1; 0,7) Larsen 2012 ○ MD=-0,4 (-2,3; 1,5) Gepner 2012 ○ MD= -1,0 (-3,5; 1,5) Toxqui 2013 ○ MD=-2,0 (-8,5; 4,5) Wamberg 2013 ○ MD=-1,4 (-8,8; 6,0) Petchey 2013 <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki badań dla danych zagregowanych <p>W 1 badaniu wykazano istotną statystycznie różnicę (wyniki z 12 badań nieistotne statystycznie):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ MD=-3,5 (-6,6; -0,4) Asemi 2013* ○ MD=-0,3 (-3,5; 2,9) Pfeifer 2001 ○ MD=-0,3 (-2,1; 1,5) Gepner 2012 ○ MD=0,0 (-4,3; 4,3) Muldownwy 2012 ○ MD=2,2 (-1,2; 5,5) Salehpour 2012 ○ MD=1,0 (-0,3; 2,7) Wood 2012 ○ MD=-2,1 (-8,5; 4,3) Breslavsky 2013 ○ MD=-2,5 (-6,8; 1,8) Forman 2013

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
				<ul style="list-style-type: none"> o MD=-1,0 (-4,3; 2,3) Larsen 2012 o MD=-2,9 (-10,1; 4,3) Petchey 2013 o MD=-2,2 (-5,1; 0,7) Toxqui 2013 o MD=-4,0 (-10,6; 2,6) Wamberg 2013 o MD=2,0 (-1,2; 5,2) Yiu 2013 <p>*kobiety w ciąży (Iran)</p> <p>Nie oceniano profilu bezpieczeństwa</p> <p>Wnioski autorów:</p> <p>Badania włączone do analizy (N=52) to w większości badania jednoosrodkowe, o niewielkiej liczebności pacjentów (żadne badanie nie zrekrutowało więcej niż 1000 pacjentów), o umiarkowanej lub niskiej jakości. Autorzy badania zgłosili także małą liczbę badań uwzględniających pacjentów z konkretnymi jednostkami chorobowymi, jak np. pacjentów z nadciśnieniem*.</p> <p>Analiza podgrup z 40 badań, w których raportowano stężenie 25(OH)D (≤ 20 ng/mL i > 20 ng/mL) nie wykazała związku pomiędzy wyjściowym stężeniem witaminy D a istotnym statystycznie wpływem na zmianę ciśnienia skurczowego i rozkurczowego.</p> <p>Metaanaliza nie wykazała istotnej statystycznej różnicy w zmianie ciśnienia krwi w wyniku stosowania suplementacji witaminy D. Wyniki z tej analizy są niewystarczające do podjęcia decyzji dotyczącej stosowania suplementacji witaminy D u indywidualnych pacjentów w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub w powszechnym stosowaniu w celu zmniejszenia ciśnienia krwi.</p> <p>* Badania, które spełniały kryteria włączenia do niniejszego opracowania nie uwzględniały chorych z nadciśnieniem tętniczym.</p>
<p>Choroby autoimmunologiczne</p>	<p>Franco 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Nie podano źródła finansowania</p> <p>Firmy biorące udział w finansowaniu nie miały wpływu na treść, cel, decyzję w trakcie prac nad przeglądem. Autorzy nie zgłosili konfliktu interesu.</p> <p><u>Ocena w skali AMSTAR:</u></p>	<p>Cel: Identyfikacja stanów reumatycznych, w których suplementacja witaminy D może mieć znaczenie kliniczne</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy):</p> <p>- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, LILACS, CINAHL (do czerwca 2016 r.).</p>	<p>Populacja:</p> <p>Pacjenci z jedną z występujących chorób: choroba Behçeta, zapalenie skórno-mięśniowe, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, mieszana choroba tkanki łącznej, polimialgia reumatyczna, gorączka reumatyczna, reumatyczne zapalenie stawów, zespół Sjögrena, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, układowe zapalenie naczyń.</p> <p>Suplementacja witaminy D przez min. 3 m-ce.</p>	<p>Włączone badania: włączono 7 badań z randomizacją, 2 spełniały kryteria włączenia (2 włączone badania obejmowały pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym)</p> <p>Liczebność populacji: od 45 do 267</p> <p>Stężenie początkowe witaminy D (25-hydroksywitaminy D): nie raportowano</p> <p>Dzienna dawka witaminy D: 2 000 IU</p> <p>Czas obserwacji / leczenia</p> <p>Czas obserwacji 3 i 12 miesięcy</p> <p>Czas leczenia: nie raportowano</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p><i>Witamina D3 vs placebo/brak leczenia:</i></p>

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
	Niska (brak listy badań i przyczyn wykluczenia z przeglądu, brak informacji o finansowaniu przeglądu oraz badań włączonych do analizy)		<p>Wykluczono badania, w których oceniano jedynie metabolizm kostny i/lub działania sercowo-naczyniowe.</p> <p>Porównane interwencje: Witamina D lub jej analogi vs. Odpowiednio dopasowane placebo / brak leczenia</p> <p>Punkty końcowe: Z uwagi na liczne oceniane punkty końcowe poniżej wymieniono jedynie te, które dotyczyły włączonych badań do analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skala do oceny aktywności choroby SLEDAI (ang. <i>SLE Disease Activity Index</i>) • skala ECLAM (ang. <i>European Consensus Lupus Activity Measurement</i>) • Skala Nasilenia Zmęczenia FSS (ang. <i>Fatigue Severity Scale</i>) • Poziom przeciwciał przeciw dsDNA (identyfikacja przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA) • Poziom stężenia składników C3 i C4 dopełniacza <p>Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne</p>	<p><u>Identyfikacja przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA*</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W 1 badaniu wykazano istotną statystycznie redukcję poziomu przeciwciał: <ul style="list-style-type: none"> ○ ARD=-0,15 (-25,73; -4,61), NNT=6,59 Abou-Raya 2013 ○ ARD=-0,57 (-13,4; 1,975) Aranow 2015 <p>* Identyfikacja przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA (dsDNA) stanowi kryterium diagnostycznych tocznia układowego. Pozytywny wyn k testu u osoby z objawami tocznia może świadczyć o obecności choroby. Im wyższe miano tym wyższe prawdopodobieństwo, że choroba jest aktywna -przypis analityka.</p> <p>Odstąpiono od przedstawienia pozostałych punktów końcowych w związku z tym, że stanowią one jedynie ocenę aktywności choroby i nie mają związku z jej prewencją.</p> <p>Nie oceniano profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Wnioski autorów: W dwóch z trzech zakwalifikowanych badań dotyczących tocznia rumieniowatego układowego wykazano istotną statystycznie redukcję stężenia przeciwciał dsDNA po 12 i 6 miesiącach. Brak istotnej statystycznie różnicy stwierdzono w badaniu, w którym okres obserwacji wynosił 3 miesiące Aranow 2015. Autorzy wskazują, że krótki okres obserwacji mógł wpłynąć na nieosiągnięcie istotności statystycznej (wynik metaanalizy RD=-0,10 (-0,18; -0,03)).</p> <p>Suplementacja witaminy D może być korzystna wśród pacjentów z wysokim poziomem przeciwciał dsDNA w redukcji klinicznych objawów tocznia rumieniowatego układowego.</p>
Depresja	<p>Gowda 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Australian Research Council Future Fellowship (FT110100345). Nie zgłoszono konfliktu interesów</p> <p><u>Ocena w skali AMSTAR:</u> Niska (brak listy badań wykluczonych z przeglądu)</p>	<p>Cel: Ocena objawów depresji u pacjentów > 18 r.ż z depresją lub objawami depresji</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy): - MEDLINE, EMBASE, pscyh INFO, CINAHL, Cochrane Library (do maja 2014 r.) oraz ClinicalTrials.gov i controlled-trials.com</p>	<p>Populacja: Pacjenci > 18 r.ż. z pierwotnymi objawami depresji (wg skali dot. klasyfikacji zaburzeń psychicznych DSM (ang. <i>Diagnostic and statistical manual of mental disorders</i>)) lub z innymi objawami depresji</p> <p>Nie uwzględniano chorych z dużymi zaburzeniami psychicznymi np. z zaburzeniami dwubiegunowymi, czy schizofrenią.</p> <p>Porównane interwencje: Witamina D vs placebo lub witamina D+ witaminy lub leki przeciwdepresyjne vs placebo</p>	<p>Włączone badania: 9 badań z randomizacją, 2 spełniały kryteria włączenia.</p> <p>Do analizy nie włączono badania, w którym nie raportowano drogi podania leku oraz badania z pacjentami z depresją (uwzględniono tylko populację zdrową)</p> <p>Liczebność populacji: od 44 do 128 (Dean 2011)</p> <p>Stężenie początkowe witaminy D (25-hydroksywitaminy D): średnia 76,2 ± 2,6 nmol/L (raportowane w jednym badaniu)</p> <p>Dzienna dawka witaminy D: od 400 IU do 5 000 IU (Dean 2011)</p> <p>Czas obserwacji: od 5 dni do 8 tygodni</p> <p>Czas trwania suplementacji: nie raportowano</p> <p>Kluczowe wyniki:</p>

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
		Limit językowy: nie ograniczono	<p>Punkty końcowe:</p> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Objawy depresji lub odsetek pacjentów z objawami depresji <p><u>Drużorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena jakości życia <p>Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne</p>	<p><i>Witamina D3 vs placebo</i></p> <p><u>Pomiar objawów depresji</u></p> <p>Wynik metaanalizy:</p> <p>Wykazano istotną statystycznie różnicę w zmianie nasilenia objawów depresji na niekorzyść suplementacji witaminy D</p> <ul style="list-style-type: none"> SMD=1,19 (0,90; 1,48) <p>Analiza podgrup z uwagi na dawkowanie witaminy D.</p> <ul style="list-style-type: none"> W 1 badaniu wykazano istotną statystycznie różnicę w zmianie nasilenia objawów depresji na niekorzyść suplementacji witaminy D SMD=1,21 (0,92; 1,50) Dean 2011 SMD=-0,26 (-3,67; 3,15) Lansdowne 1998 (dawka 400 IU / dzień) SMD=-0,29 (-3,94; 3,36) Lansdowne 1998 (dawka 800 IU / dzień) <p>Nie odnaleziono badań, w których oceniano jakość życia.</p> <p>SMD (<i>standardized mean difference</i>) – standaryzowana średnia różnica</p> <p>Wnioski autorów:</p> <p>Otrzymane wyniki wskazują, że wysokie stężenie wyjściowe witaminy D wiąże się z ryzykiem rozwoju depresji.</p> <p>Ocena objawów depresji w jednym punkcie czasowym, może być niewystarczająca do oceny rozwoju depresji z uwagi na charakter choroby, tj. depresja rozwija się powoli, nawet przez wiele lat.</p>
Cukrzyca typu 2	<p>Seida 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>- Jeffrey A. Johnson-<i>Senior Scholar w Alberta Innovates-Health Solutions (AIHS), Centennial Professor w University of Alberta.</i></p> <p>- Sumit R. Majumdar - <i>Health Scholar finansowany przez AIHS i Endowed Chair in Patient Health Management finansowany przez</i></p>	<p>Cel: Ocena wpływu stosowania witaminy D na homeostazę glukozy, u pacjentów z prawidłową tolerancją glukozy lub stanem przedcukrzycowym lub zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 oraz ocena skuteczności stosowania witaminy D w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy u osób z lub bez stanu przedcukrzycowego.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy):</p>	<p>Populacja:</p> <p>Pacjenci > 18 r.ż.:</p> <ul style="list-style-type: none"> z prawidłową tolerancją glukozy (bez cukrzycy) lub ze stanem przedcukrzycowym lub ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 <p>Pacjenci z cukrzycą typu 1 lub cukrzycą ciążową byli wykluczeni z badania. Interwencje dotyczące witaminy D2 również były wykluczane.</p> <p>Porównane interwencje:</p> <p>Witamina D vs placebo lub witamina D+ wapń vs placebo+ wapń</p> <p>Punkty końcowe:</p>	<p>Włączone badania: 35 badań z randomizacją, 3 spełniły kryteria włączenia i obejmowały osoby z prawidłową tolerancją glukozy (1 badanie) oraz w stanie przedcukrzycowym (2 badania). W 2 badaniach oprócz witaminy D3 stosowano wapń (w grupie badanej i kontrolnej)*.</p> <p>Liczebność populacji: od 92 do 200</p> <p>Stężenie początkowe witaminy D (25-hydroksywitaminy D): nie raportowano</p> <p>Dzienna dawka witaminy D: od 2 000 IU do 4 000 IU</p> <p>Czas obserwacji / leczenia</p> <p>Czas przyjmowania witaminy D: brak danych</p> <p>Czas obserwacji: od 3 miesięcy do 12 miesięcy</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p><i>Witamina D3 vs placebo/brak leczenia:</i></p> <p><u>Stężenie HbA1c:</u></p> <p>Badania dotyczące pacjentów z prawidłowym poziomem glukozy:</p>

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
	<p><i>Faculties of Medicine and Dentistry and Pharmacy and Pharmaceutical Sciences of the University of Alberta.</i></p> <p>- Canadian Institute for Health Research Team Grant to the Alliance for Canadian Health Outcomes Research in Diabetes (reference #: OTG-88588), sponsorowany przez CIHR Institute of Nutrition, Metabolism and Diabetes.</p> <p>Jeden z autorów (Hanley DA) deklaruje wsparcie badawcze od Pure North S'Energy Foundation, pozostali autorzy deklarują brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Ocena w skali AMSTAR:</u></p> <p>Wysoka</p>	<p>- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Scopus (do czerwca 2013 r.) oraz ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform - BIOSIS Preview (do 2010 r.).</p> <p>Limit językowy: angielski</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stężenie HbA1c (hemoglobiny glikowanej) <p>Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne</p>	<ul style="list-style-type: none"> Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zmniejszeniu poziomu hemoglobiny glikowanej: <ul style="list-style-type: none"> MD=0,00; (-0,07; 0,07) Zittermann 2009 <p>Badania dotyczące pacjentów w stanie przedcukrzycowym</p> <ul style="list-style-type: none"> W żadnym badaniu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zmniejszeniu poziomu hemoglobiny glikowanej: <ul style="list-style-type: none"> MD=0,00 (-0,14; 0,14) Harris 2012 MD=-0,08 (0,16; 0,00) Mitri 2011 <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p>We wszystkich 35 badaniach raportowano łącznie kilka zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ocenie częstości występowania hiperkalcemii, kamicy nerkowej, hiperkalciurii, złamań, zgonów lub innych poważnych działań niepożądanych (brak danych liczbowych).</p> <p>W żadnym z włączonych badań nie oceniano jakości życia.</p> <p>Wnioski autorów:</p> <p>Nie wykazano wpływu suplementacji witaminy D3 na zapobieganie wystąpieniu cukrzycy u osób zdrowych bez cukrzycy ani na zmniejszenie insulinooporności oraz hiperglikemii u osób ze stanem przedcukrzycowym lub cukrzycą typu 2.</p> <p>Autorzy badania stwierdzili, że brak wpływu suplementacji witaminy D może wynikać między innymi z krótkich okresów obserwacji, zróżnicowanej dawki witaminy D stosowanej w badaniach, małej liczby włączonych pacjentów w niektórych badaniach oraz zróżnicowanej jakości badań.</p> <p>* Harris 2012, Mitri 2011 <i>Witamina D3 + wapń vs placebo + wapń</i></p>
	<p>Xinyi Li 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>National Natural Science Foundation of China grant No. 81573429 Major Programs of Ministry of Science and Technology of China during the 13th Five-Year Plan Period grant No. 2017YFD0400602.</p>	<p>Cel:</p> <p>Ocena korzyści i szkód związanych ze stosowaniem witaminy D w kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz ocena różnych czynników wpływających na efekty suplementacji</p> <p>Synteza wyników: ilościowa i jakościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy):</p>	<p>Populacja:</p> <p>Pacjenci > 18 roku życia: z cukrzycą typu 2</p> <p>Pacjenci z cukrzycą typu 1 byli wykluczeni z badania.</p> <p>Porównane interwencje:</p> <p>Witamina D vs placebo lub witamina D+ wapń vs placebo+ wapń</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stężenie HbA1c (hemoglobiny glikowanej) 	<p>Włączone badania: 20 badań z randomizacją, 8 spełniło kryteria włączenia.</p> <p>Liczebność populacji</p> <p>Witamina D: od 7 do 607</p> <p>Grupa kontrolna: od 8 do 614</p> <p>Stężenie początkowe witaminy D (25-hydroksywitaminy D): średnia od 21,46 do 112,6 nmol/L</p> <p>Dzienna dawka witaminy D: od 20 IU do 6 533 IU</p> <p>Czas obserwacji / leczenia</p> <p>Czas przyjmowania witaminy D wyniósł od 2 miesięcy do 6 miesięcy.</p> <p>Czas obserwacji: brak informacji</p>

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
	<p>Autorzy deklarują brak konfliktu interesów. Sponsor nie miał wpływu na prowadzone badanie, zbieranie, analizę i interpretację danych oraz publikację wyników.</p> <p>Ocena w skali AMSTAR:</p> <p>Umiarkowana (brak informacji protokole, brak informacji o źródłach finansowania badań)</p>	<p>PubMed, EMBASE, Cochrane CENTRAL (do września 2017 r.) oraz ClinicalTrials.gov</p>	<p>Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne</p>	<p>Kluczowe wyniki:</p> <p><i>Witamina D3 vs placebo/brak leczenia:</i></p> <p><u>Stężenie HbA1c:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W 3 badaniach wykazano istotną statystycznie różnicę w zmniejszeniu poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c na korzyść grupy badanej: <ul style="list-style-type: none"> ○ MD=-1,24 (-1,54; -0,94) Ghavamzadeh 2014 ○ MD= -0,42 (-0,54; -0,30) Youselfi 2014 ○ MD=-0,82 (-1,14; -0,50) Zhou 2015 • W 1 badaniu wykazano istotną statystycznie różnicę w zmniejszeniu poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c na korzyść grupy kontrolnej: <ul style="list-style-type: none"> ○ MD= 0,20 (0,09;0,31) Punthakee 2012 • W 4 badaniach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zmniejszeniu poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c: <ul style="list-style-type: none"> ○ MD= -0,74 (-1,70;0,22) Eftekhari 2011 ○ MD= 0,00 (-0,20;0,20) Kampmann 2014 ○ MD= 0,16 (-0,13;0,45) Ryu 2014a* ○ MD= 0,12 (-0,15;0,39) Ryu 2014b* <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p>Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania witaminy D.</p> <p>*Ryu 2014a, Ryu 2014b – <i>witamina D3 + wapń vs placebo + wapń</i></p> <p>Wnioski autorów:</p> <p>Nie wykazano istotnego wpływu suplementacji witaminy D3 na poprawę poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c, ani też na inne parametry takie jak poziom insuliny na czczo, glikemia na czczo. Jedynie zaobserwowano pozytywny wpływ na insulinooporność, oznaczaną wskaźnikiem HOMA-IR, jednak uzyskano wysoką heterogeniczność wyników, gł. ze względu na zróżnicowany czas trwania badań, grupy etniczne, wskaźnik BMI, wyjściowy poziom witaminy D.</p> <p>Autorzy zaobserwowali pozytywny efekt suplementacji witaminy D wyłącznie w niektórych podgrupach: Azjatów głównie z Bliskiego Wschodu, pacjentów nieotyłych, z wyjściowym niedoborem witaminy D i wyjściową optymalną kontrolą glikemii.</p> <p>Badania były bardzo heterogeniczne ze względu na stosowane różne dawki witaminy D, zróżnicowaną populację, czas trwania suplementacji. Niektóre badania obejmowały małą liczbę osób i krótki okres obserwacji. Ponadto większość badań nie oceniała wpływu ekspozycji na słońce, spożycia pokarmu i ćwiczeń fizycznych, które również mogły mieć wpływ na poziom witaminy D. A także stosowanie leków przeciwcukrzycowych</p>

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
				lub insulinoterapii może maskować korzyści płynące z suplementacji witaminy D.
Cukrzyca typu 1	<p>Gregoriou 2017</p> <p>Źródło finansowania: Brak danych. Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: Niska (brak informacji o zarejestrowanym protokole, o źródle finansowania oraz liczbie osób biorących udział w selekcji badań)</p>	<p>Cel: Ocena wpływu stosowania witaminy D na niedobór insuliny u nowo zdiagnozowanych pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych typów witaminy D, dawek i czasu suplementacji w odniesieniu do leczenia cukrzycy typu 1</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy: PubMed, EBSCO (brak podanego limitu czasowego)</p>	<p>Populacja: Pacjenci z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 1 przyjmujący standardowe leczenie insuliną. Pacjenci z cukrzycą typu 2 byli wykluczeni z badania.</p> <p>Porównane interwencje: Witamina D lub jej analogi vs placebo / leczenie inne niż witaminami</p> <p>Punkty końcowe: <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stężenie HbA1c (hemoglobiny glikowanej) <p>Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne</p>	<p>Włączone badania: 7 badań z randomizacją, 2 spełniły kryteria włączenia.</p> <p>Liczebność populacji</p> <p>Witamina D: od 14 do 17</p> <p>Grupa kontrolna: od 15 do 18</p> <p>Stężenie początkowe witaminy D (25-hydroksywitaminy D): nie raportowano</p> <p>Dawkowanie witaminy D: 2 000 IU/dzień do 70 IU/kg masy ciała/dzień</p> <p>Czas obserwacji / leczenia Czas przyjmowania witaminy D wyniósł od 12 do 18 miesięcy Czas obserwacji: brak danych</p> <p>Kluczowe wyniki: <i>Witamina D3 vs placebo/brak leczenia:</i> <u>Stężenie HbA1c:</u> Brak istotnego statystycznie wpływu suplementacji witaminy D na wartość hemoglobiny glikowanej HbA1c (nie przeprowadzono analizy statystycznej). <u>Bezpieczeństwo</u> Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania witaminy D.</p> <p>Wnioski autorów: Do przeglądu włączono małą liczbę badań, populacja była zróżnicowana ze względu na pochodzenie jak i wiek (dzieci i dorośli), czas trwania suplementacji również był zróżnicowany jak i stosowane typy i dawki witaminy D. Autorzy badania stwierdzili, że suplementacja cholekalcyferolem w krótkim okresie obserwacji istotnie pozytywnie wpływa na przyjmowanie niższych dziennych dawek insuliny, niższe wartości stężenia C-peptydu i stymulowanego C-peptydu. Nie zaobserwowano różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do stężenia HbA1c u nowo zdiagnozowanych pacjentów z cukrzycą typu 1.</p>
Infekcje	<p>Christensen 2017</p> <p>Źródło finansowania: Neomune (Strategic Research Council,</p>	<p>Cel: Ocena wpływu suplementacji witaminy D u kobiet w ciąży na występowanie infekcji dróg</p>	<p>Populacja: Dzieci ≤ 5 r.ż.</p> <p>Porównane interwencje:</p>	<p>Włączone badania: 4 badania RCT, w tym 3 dotyczące przewlekłego stosowania witaminy D3 oraz 20 badań obserwacyjnych, niespełniających kryteriów włączenia do niniejszego opracowania.</p> <p>Liczebność populacji od 236 do 806</p>

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
	<p>Region of Southern Denmark), University of Southern Denmark, Hans Christian Andersen Children's Hospital, A.P. Møller Foundation, Arla Foods Ingredients</p> <p>Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: Niska (autorzy przeglądu nie załączyli listy wykluczonych badań wraz z podaniem przyczyny ich wykluczenia, nie wskazano źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu)</p>	<p>oddechowych lub świstów wydechowych u dzieci ≤ 5 r.ż.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa i jakościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy): PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Google.com, Yahoo.com (do 29 kwietnia 2016 r.).</p>	<p>Witamina D. Autorzy nie zdefiniowali komparatora.</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • infekcje dróg oddechowych lub świsty wydechowe; • stężenie 25-hydroksywitminy D w surowicy. <p>Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne i badania obserwacyjne oceniające związek stężenia 25-hydroksywitminy D w surowicy podczas ciąży i po urodzeniu z występowaniem infekcji dróg oddechowych i/lub świstów wydechowych u dzieci.</p>	<p>Stężenie początkowe witaminy D (25-hydroksywitminy D): nie raportowano</p> <p>Dawkowanie witaminy D <u>Kobiety w ciąży:</u> Dzienna dawka witaminy D od 1000 IU (od 27 tyg. ciąży do porodu) do 4000 + 400[^] IU (od 10 – 18 tyg. ciąży do porodu). <u>Niemowlęta:</u> 400 IU lub 800 IU od urodzenia do 6 mies. (tylko badanie Grant 2015).</p> <p>Czas obserwacji / leczenia Czas przyjmowania witaminy D: brak danych Czas trwania obserwacji: 18 mies. – 3 lata.</p> <p>Kluczowe wyniki: <i>Witamina D3 vs placebo</i> <u>Wizyta u lekarza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W 1 badaniu wykazano istotnie statycznie rzadsze wizyty u lekarza dzieci od 0 do 18 mies. związane z ostrymi infekcjami dróg oddechowych w grupie przyjmującej 2000 IU względem placebo: <ul style="list-style-type: none"> ○ 79% vs. 95%, p=0,003 Grant 2015 <p><u>Ryzyko wystąpienia astmy i/lub świstów wydechowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W 2 badaniach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku występowania świstów wydechowych u dzieci: <ul style="list-style-type: none"> ○ RR=0,81 (0,64-1,02) Litonjua 2016 ○ RR=0,80 (0,57-1,14) Chawes 2016 • W 1 badaniu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku występowania astmy lub nawracających świstów wydechowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ HR=0,8 (0,6; 1,0), p=0,051 Litonjua 2016 • W 1 badaniu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku występowania przewlekłych świstów wydechowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ aHR[#]=0,75 (0,51-1,10), p=0,14 Chawes 2016 <p><u>Występowanie infekcji dróg oddechowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W dwóch badaniach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku występowania infekcji dolnych dróg oddechowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ IRR^{&}=0,8 (0,6-1,0), P=0,07 Litonjua 2016 ○ HR=0,96 (0,72-1,27), p=0,76 Chawes 2016

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
				<ul style="list-style-type: none"> W 1 badaniu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku występowania infekcji górnych dróg oddechowych: <ul style="list-style-type: none"> IRR^{&}=0,99 (0,90-1,09), p=0,84 Chawes 2016 <p>Wnioski autorów:</p> <p>Autorzy przeglądu podkreślili, że jedynie w badaniu Grant 2015, w którym suplementację witaminy D3 kontynuowano u niemowląt po narodzinach, wykazano profilaktyczny wpływ stosowania witaminy D3 na występowanie infekcji układu oddechowego. Wyniki badania Litonjua 2016 wskazują na trend w kierunku takiego działania witaminy D3, jak i jej profilaktycznego wpływu na występowanie astmy i nawracających świstów wydechowych. Metaanaliza trzech badań, uwzględniająca badania niespełniające kryterium włączenia do niniejszego opracowania pod względem interwencji (podanie witaminy D w bolusie), wykazała istotnie statystycznie mniejsze ryzyko (o ok. 19%) występowania świstów wydechowych u niemowląt, których matki otrzymywały witaminę D w ciąży.</p> <p>[^]W grupie placebo kobiety również otrzymywały 400 IU cholekalcyferolu dziennie.</p> <p>[#]ang. <i>adjusted HR</i></p> <p>^{&}ang. incidence rate ratio – współczynnik obliczany poprzez podzielenie liczby zdarzeń przez liczbę osób narażonych na wystąpienie zdarzenia skorygowaną czasem, w którym mogło dojść do zdarzenia</p>
	<p>Yakoob 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Aga Khan University, Pakistan; Liverpool School of Tropical Medicine, Wielka Brytania; Department for International Development, Wielka Brytania Dr Zulfiqar Bhutta (jeden z autorów przeglądu) pełnił funkcję badacza w jednym z badań włączonych do przeglądu. W przypadku innych autorów nie zadeklarowano konfliktu interesów.</p>	<p>Cel: Wpływ suplementacji witaminy D na profilaktykę zapalenia płuc, gruźlicy, biegunki i malarii u dzieci < 5 r.ż.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa i jakościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy): Cochrane Infectious Diseases Group Specialized Register, CENTRAL, EMBASE, Cochrane Library, MEDLINE, LILACS, the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), ClinicalTrials.gov, ISRCTN (16 czerwca 2016 r.)</p>	<p>Populacja: Dzieci < 5 r.ż.</p> <p>Porównane interwencje: Syntetyczna witamina D w postaci doustnej vs. placebo lub brak interwencji</p> <p>Punkty końcowe: <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> liczba przypadków lub epizodów zapalenia płuc w przeliczeniu na osobolata, liczba przypadków lub epizodów gruźlicy w przeliczeniu na osobolata. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> liczba przypadków lub epizodów biegunki w przeliczeniu na osobolata, liczba przypadków lub epizodów malarii w przeliczeniu na osobolata, 	<p>Włączone badania: 4 badania RCT, w tym 1 spełniające kryteria włączenia do niniejszego opracowania pod względem ocenianych punktów końcowych i interwencji.</p> <p>Liczebność populacji: Witamina D: 41 Kontrola: 47</p> <p>Stężenie początkowe witaminy D (25-hydroksywitaminy D): nie raportowano</p> <p>Dawkowanie witaminy D 402 IU/dzień</p> <p>Czas obserwacji / leczenia Czas przyjmowania witaminy D: bd. Czas trwania obserwacji: do 12 mies. (w pojedynczych przypadkach obserwację zakończono między 3. a 6. mies. lub między 6. a 12. mies.)</p> <p>Kluczowe wyniki: <i>Witamina D3 vs brak leczenia – 1 badanie RCT</i> <u>Śmiertelność z uwzględnieniem przyczyny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W żadnym z ramion w badaniu Alonso 2011 nie odnotowano zgonów uwzględniających przyczynę;

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
	<p>Ocena w skali AMSTAR: Wysoka</p>		<ul style="list-style-type: none"> liczba przypadków lub epizodów choroby przebiegającej z gorączką w przeliczeniu na osobolata, średnia długość trwania zapalenia płuc, średnia długość trwania biegunki, ciężkość przebiegu infekcji, śmiertelność bez względu na przyczynę (post-hoc), śmiertelność w związku z zapaleniem płuc / gruźlicą / biegunką / malarią (post-hoc), hospitalizacja związana z infekcją, zmiana w średnim stężeniu witaminy D w surowicy, efekty niepożądane, nowe przypadki nudności / wymiotów/ bólu głowy / zaparc / kamieni nerkowych występujące w przeciągu 72 godz. <p>Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne: randomizacja indywidualna lub klasterowa</p>	<p>Pierwszy lub jedyny epizod zapalenia płuc:</p> <ul style="list-style-type: none"> W badaniu Alonso 2011 nie wykazano istotnej statycznie różnicy w ryzyku wystąpienia pierwszego lub jedynego epizodu zapalenia płuc potwierdzonego radiograficznie: <ul style="list-style-type: none"> RR=0,42 (0,02; 10,22) Alonso 2011 <p>Pierwszy lub jedyny epizod biegunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> W badaniu Alonso 2011 nie wykazano istotnej statycznie różnicy w ryzyku wystąpienia pierwszego lub jedynego epizodu biegunki: <ul style="list-style-type: none"> RR=0,14 (0,01; 2,59) Alonso 2011 <p>Ryzyko hospitalizacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> W badaniu Alonso 2011 nie wykazano istotnej statycznie różnicy w ryzyku hospitalizacji: <ul style="list-style-type: none"> RR=0,86 (0,20; 3,62) Alonso 2011 <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> W badaniu Alonso 2011 odnotowano jeden przypadek wysokiego wzrostu stężenia witaminy D w surowicy (ok. 100 ng/ml), w wyniku którego zaprzestano suplementacji witaminy. Przeprowadzone badania kontrolne, m.in. USG brzucha nie wykazały nieprawidłowości. <p>Wnioski autorów: Autorzy przeglądu stwierdzili brak wpływu suplementacji witaminy D na ryzyko występowania biegunki. Zauważyli również, że częstość występowania pierwszego lub jedynego epizodu zapalenia płuc była podobna w grupie badanej i kontrolnej, swoje wnioski oparli jednak na badaniu niespełniającym kryteriów włączenia do niniejszego opracowania. W żadnym z badań włączonych do przeglądu nie odnotowano zdarzeń niepożądanych. Wskazano ograniczenia badań – w przypadku Alonso 2011 wymieniono niewielką liczebność populacji oraz fakt, że przeprowadzono je wśród dzieci o niewie kim ryzyku niedoboru witaminy D (północna Hiszpania). Ponadto ryzyko błędu systematycznego w zakresie zaślepienia, niekompletnych danych na temat wyników oraz selektywnego raportowania w przypadku tego badania zostało ocenione na wysokie. Punkty końcowe dotyczące infekcji nie zostały opublikowane i zostały pozyskane od autorów. Podkreślono, że potrzeba dalszych badań w tym kierunku oraz wybór regionu prowadzenia badań powinny zostać rozważone z uwzględnieniem rozpowszechnienia niedoboru witaminy D.</p>
	Martineau 2016	<p>Cel: Wpływ suplementacji witaminy D na ryzyko ostrych infekcji dróg oddechowych i identyfikacja</p>	<p>Populacja: brak kryterium (wg charakterystyk włączonych badań – dzieci i dorośli, zarówno zdrowi, jak i obciążeni</p>	<p>Włączone badania: 25 badań RCT, w tym 12 spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania pod względem interwencji. Liczebność populacji: Witamina D: od 24 do 399</p>

	<p><u>Źródło finansowania:</u> National Institute for Health Research (NIHR) Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Ocena w skali AMSTAR:</u> Niska (autorzy przeglądu nie załączyli listy wykluczonych badań wraz z podaniem przyczyny ich wykluczenia, brak wskazania kryterium populacji w ramach PICO)</p>	<p>czynników modyfikujących ten efekt.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa i jakościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy): MEDLINE, CENTRAL, EMBASE, Web of Science, ClinicalTrials.gov, ISRCTN (31 grudnia 2015 r.)</p>	<p>chorobami układu oddechowego lub innymi).</p> <p>Porównane interwencje: Witamina D3 lub D2 vs. placebo</p> <p>Punkty końcowe: <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ostre infekcje dróg oddechowych, w tym infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych oraz infekcje dróg oddechowych o nieokreślonej lokalizacji. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • infekcje górnych dróg oddechowych, • infekcje dolnych dróg oddechowych, • przyjęcia na ostry dyżur i/lub hospitalizacje związane z ostrymi infekcjami dróg oddechowych, • zużycie leków przeciwdrobnoustrojowych związane z ostrymi infekcjami dróg oddechowych, • nieobecność w pracy lub szkole z powodu ostrej infekcji dróg oddechowych, • poważne zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z witaminą D – hiperkalcemia lub kamienie nerkowe, • śmiertelność bez względu na przyczynę / związane z ostrymi infekcjami dróg oddechowych. <p>Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne</p>	<p>Kontrola: od 24 do 360</p> <p>Stężenie początkowe witaminy D (25-hydroksywitaminy D): średnia od 18,9 nmol/l do 88,9 nmol/l</p> <p>Dawkowanie witaminy D od 300 IU/dziennie do 4000 IU/dziennie*</p> <p>Czas obserwacji / leczenia Czas przyjmowania witaminy D: bd. Czas trwania obserwacji: od 2 mies. do 13 mies.</p> <p>Kluczowe wyniki: <i>Witamina D3 vs placebo</i> <u>Wystąpienie przynajmniej jednej ostrej infekcji dróg oddechowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ W przypadku 5 spośród 12 badań wykazano istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania co najmniej jednej ostrej infekcji dróg oddechowych w grupie przyjmującej witaminę D3 vs. placebo: ○ OR=0,85 (0,44; 1,64) Li-Ng 2009 ○ OR=0,90 (0,58; 1,41) Urashima 2010 ○ OR=0,51 (0,27; 0,96) Laaksi 2010 ○ OR=0,20 (0,05; 0,82) Majak 2011 ○ OR=0,38 (0,22; 0,65) Camargo 2012 ○ OR=0,42 (0,20; 0,89) Bergman 2012 ○ OR=0,44 (0,21; 0,95) Marchisio 2013 ○ OR=1,03 (0,72; 1,49) Rees 2013 ○ OR=1,43 (0,73; 2,78) Urashima 2014 ○ OR=0,77 (0,43; 1,36) Grant 2014 ○ OR=0,23 (0,01; 3,82) Dubnov-Raz 2015 ○ OR=0,45 (0,11; 1,89) Tachimoto 2016 <p>W ramach przeglądu nie przedstawiono wyników oceny bezpieczeństwa pochodzących z poszczególnych badań.</p> <p>Wnioski autorów: Wnioski autorów przeglądu oparte są na wynikach metaanalizy uwzględniającej badania niespełniające kryteriów włączenia do niniejszego opracowania. W ocenie autorów przeglądu suplementacja witaminy D powoduje redukcję ryzyka wystąpienia ≥ 1 ostrej infekcji dróg oddechowych. Analiza w podgrupach wykazała, że efekt profilaktyczny witaminy D uzyskuje się w przypadku stosowania witaminy D codziennie lub raz w tygodniu bez dodatkowych dawek w bolusie. W ramach podawania witaminy D w bolusach nie uzyskano istotnie statystycznych wyników. Najsilniejszy efekt zaobserwowano w przypadku pacjentów z dużym początkowym niedoborem witaminy D (< 25 nmol/l). W zakresie oceny bezpieczeństwa stwierdzono rzadkie występowanie potencjalnych działań niepożądanych oraz podobne ryzyko wystąpienia tych działań</p>
--	---	--	--	---

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
				<p>między grupą badaną a kontrolną. Suplementacja witaminy D nie wpłynęła na ryzyko wystąpienia śmierci oraz poważnych zdarzeń niepożądanych niezależnie od przyczyny. Oceniając ograniczenia przeprowadzonej analizy, autorzy przeglądu zwracają uwagę na asymetrię widoczną na diagramie <i>funnel plot</i>, służącemu wykrywaniu błędów publikacji, związanego z niepublikowaniem niekorzystnych wyników. Ich zdaniem możliwe jest, że nie odnaleziono małych badań wykazujących negatywny wpływ witaminy D, co jednak nie powinno mieć wpływu na wnioski z przeprowadzonego przeglądu.</p> <p>*w publikacji dawka witaminy D została podana w mikrogramach. Analitycy Agencji dokonali obliczeń, przyjmując, że 1 µg=40 IU na podstawie informacji z ChPL Vigantolletten</p>
Ciąża	<p>De-Regil 2016</p> <p>Źródło finansowania: World Health Organization (WHO), Micronutrient Initiative, The Bill & Melinda Gates Foundation Luz Maria De-Regil jest pracownikiem Micronutrient Initiative – organizacji dostarczającej witaminy dla dzieci, kobiet w wieku rozrodczymi kobiet ciężarnych. Cristina Palacios otrzymała honorarium z WHO za prace związane z oceną witaminy D. Pozostali autorzy deklarują brak konfliktu interesów.</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: Niska (autorzy przeglądu wskazali, że wyszukiwanie przeprowadzone nie</p>	<p>Cel: Zbadanie czy doustna suplementacja witaminy D w monoterapii lub w skojarzeniu z wapniem lub innymi witaminami u kobiet w ciąży w sposób bezpieczny wpływa na poprawę wyników zdrowotnych matek i noworodków.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa i jakościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy): Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register (baza, która zawiera publikacje odnalezione poprzez przeszukiwanie następujących baz: CENTRAL, MEDLINE, Embase, CINAHL), the International Clinical Trials Registry Platform, the Networked Digital Library of Theses and Dissertations (do stycznia 2015 r.)</p>	<p>Populacja: kobiety ciężarne bez względu na wiek i wiek ciążowy, liczbę porodów i liczbę ciąż. Choroby w wywiadzie tj. cukrzyca ciążowa były przyczyną wykluczenia.</p> <p>Porównane interwencje:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Doustna witamina D vs. placebo/brak leczenia; 2. Doustna witamina D + wapń vs. placebo/brak leczenia; 3. Doustna witamina D + wapń vs. doustny wapń; 4. Doustna witamina D + wapń + inne witaminy i minerały vs. doustny wapń + inne witaminy i minerały; 5. Doustna witamina D + wapń + inne witaminy i minerały vs. inne witaminy i minerały <p>Punkty końcowe: <u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dotyczące matek: <ul style="list-style-type: none"> o stan przedrzucawkowy, o cukrzyca ciążowa, o stężenie witaminy D na zakończenie ciąży, o działania niepożądane (np. hiperkalcemia, kamienie nerkowe); • Dotyczące niemowląt: 	<p>Włączone badania: 15 badań RCT, w tym 2 spełniające kryteria włączenia do niniejszego opracowania pod względem interwencji, komparatora i ocenianych punktów końcowych.</p> <p>Liczebność populacji: Witamina D: od 24 do 87 Kontrola: od 24 do 87</p> <p>Stężenie początkowe witaminy D (25-hydroksywitaminy D): nie raportowano</p> <p>Dawkowanie witaminy D Kobiety w ciąży: Dzienna dawka witaminy D od 400 IU (od 20 tyg. ciąży lub później przez 9 tygodni) do 2000 IU (od 26 – 30 tyg. ciąży do porodu). Niemowlęta: 400 IU lub 800 IU od urodzenia do 6 mies. (tylko badanie Grant 2013).</p> <p>Czas obserwacji / leczenia Czas przyjmowania witaminy D: od 6 tyg. do 10 tyg. Czas trwania obserwacji: bd.</p> <p>Kluczowe wyniki: <i>Witamina D3 vs placebo – 2 badania RCT</i> <u>Stan przedrzucawkowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku 1 badania nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia stanu przedrzucawkowego między witaminą D i placebo: <ul style="list-style-type: none"> o RR=0,33 (0,01; 7,84) Asemi 2013a <p><u>Cukrzyca ciążowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku 1 badania nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia cukrzycy ciążowej między witaminą D i placebo:

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
	z użyciem kwerend lecz według listy badań przypisanych do danego tematu; autorzy przeglądu nie skomentowali heterogeniczności wyników poszczególnych badań)		<ul style="list-style-type: none"> o przedwczesny poród (< 37. tyg. ciąży), o niska masa urodzeniowa (< 2500 g). <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dotyczące matek: <ul style="list-style-type: none"> o upośledzona tolerancja glukozy, o cięcie cesarskie, o nadciśnienie ciążowe, o śmierć w trakcie ciąży lub w ciągu 42 dni po zakończeniu ciąży; • Dotyczące niemowląt: <ul style="list-style-type: none"> o długość po urodzeniu (cm), o obwód głowy po urodzeniu (cm), o masa urodzeniowa (g), o przyjęcia do ośrodków zapewniających specjalistyczną opiekę w trakcie okresu noworodkowego (w ciągu 28 dni po porodzie), o urodzenie martwego dziecka, o śmierć w okresie noworodkowym (w ciągu 28 dni po porodzie), o wynik w skali Apgar < 7 w 5. minucie, <p>Metodyka badań: randomizowane lub quasi-randomizowane badania kliniczne: randomizacja indywidualna lub klasterowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> o RR=0,33 (0,01; 7,84) Asemi 2013a <p><u>Przedwczesny poród:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku 2 badań nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia przedwczesnego porodu między witaminą D i placebo: <ul style="list-style-type: none"> o RR=1,0 (0,07; 15,18) Asemi 2013a o RR=0,06 (0,00; 1,04) Grant 2013 <p><u>Urodzenie martwego dziecka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku 1 badania nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku urodzenia martwego dziecka między witaminą D i placebo: <ul style="list-style-type: none"> o RR=0,17 (0,01; 4,14) Grant 2013 <p>W żadnym z badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa.</p> <p>Wnioski autorów:</p> <p>W ramach przeprowadzonej metaanalizy, obejmującej badania niespełniające kryteriów włączenia do niniejszego opracowania, stwierdzono istotnie statystycznie mniejsze ryzyko przedwczesnego porodu w przypadku suplementacji witaminy D. Ryzyko to było jednak istotnie statystycznie większe u kobiet przyjmujących witaminę D i wapń. W grupie tej natomiast ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego było istotnie statystycznie niższe. W przypadku suplementacji witaminą D uzyskano nieistotne statystycznie wyniki wskazujące trend w kierunku obniżenia ryzyka stanu przedrzucawkowego. Zdaniem autorów przeglądu potencjalne korzyści z suplementacji witaminy D w ramach opieki prenatalnej wymagają potwierdzenia. Wskazano, że obecnie prowadzone są badania, których opublikowanie wzmocni siłę istniejących dowodów.</p> <p>Różnice w wynkach względem przeglądu Pérez-Lopez 2015 mogą być zdaniem autorów spowodowane włączeniem do przeglądu Pérez-Lopez 2015 badań, w których w grupie kontrolnej kobiety przyjmowały witaminę D w niskich dawkach.</p>
	<p>Pérez-Lopez 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd. Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.</p>	<p>Cel:</p> <p>Ocena wpływu suplementacji witaminy D podczas ciąży na wyniki położnicze i parametry noworodków.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa i jakościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy):</p>	<p>Populacja:</p> <p>kobiety ciężarne bez względu na wiek i wiek ciążowy, liczbę porodów, bez choroby w wywiadzie. Cięża mnoga stanowiła kryterium wykluczenia.</p> <p>Porównane interwencje:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. witamina D vs. placebo / brak leczenia / aktywne leczenie 2. witamina D + wapń vs. placebo / brak leczenia/ aktywne leczenie 	<p>Włączone badania: 13 badań RCT, w tym 1 spełniające kryteria włączenia do niniejszego opracowania pod względem interwencji, komparatora i ocenianych punktów końcowych.</p> <p>Liczebność populacji:</p> <p>Witamina D: 100</p> <p>Kontrola: 100</p> <p>Stężenie początkowe witaminy D (25-hydroksywitaminy D): nie raportowano</p> <p>Dawkowanie witaminy D</p>

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
	<p>Ocena w skali AMSTAR: Bardzo niska (brak informacji o protokole przeglądu, brak listy badań wykluczonych, w ramach interpretacji wyników nie uwzględniono wpływu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych badań na wyniki metaanalizy)</p>	<p>PubMed-MEDLINE, EMBASE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, www.clinicaltrials.gov (do marca 2014 r.)</p>	<p>3. witamina D + wapń vs. wapń W obydwu ramionach dozwolone było stosowanie witamin i siarczanu żelaza.</p> <p>Punkty końcowe: <u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dotyczące matek: <ul style="list-style-type: none"> ○ stan przedrzucawkowy, ○ cukrzyca ciążowa, ○ stężenie witaminy D na zakończenie ciąży, • Dotyczące niemowląt: <ul style="list-style-type: none"> ○ wewnątrzmaciczne ograniczenie rozwoju płodu, ○ przedwczesny poród (< 37. tyg. ciąży), ○ niska masa urodzeniowa (< 2500 g), ○ masa urodzeniowa (g). <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dotyczące matek: <ul style="list-style-type: none"> ○ śmierć w trakcie ciąży lub w ciągu 42 dni po zakończeniu ciąży, ○ cięcie cesarskie; • Dotyczące niemowląt: <ul style="list-style-type: none"> ○ śmierć w okresie noworodkowym (w ciągu 28 dni po urodzeniu), ○ długość po urodzeniu (cm), ○ wynik w skali Apgar < 7 w 5. minucie, ○ urodzenie martwego dziecka, ○ infekcja w ciągu 28 dni po porodzie. <p>Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne</p>	<p>4 000 IU/dziennie</p> <p>Czas obserwacji / leczenia Czas przyjmowania witaminy D: 20 tyg. Czas trwania obserwacji: bd.</p> <p>Kluczowe wyniki: <i>Witamina D3 vs brak leczenia – 1 badanie RCT</i> <u>Stan przedrzucawkowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku 1 badania nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia stanu przedrzucawkowego między witaminą D i brakiem leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ RR=1,67 (0,63; 4,41) Hossain 2014 <p><u>Cukrzyca ciążowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku 1 badania nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia cukrzycy ciążowej między witaminą D i brakiem leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ RR=1,06 (0,59; 1,89) Hossain 2014 <p><u>Przedwczesny poród:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku 1 badania nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia przedwczesnego porodu między witaminą D i brakiem leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ RR=1,20 (0,54; 2,65) Hossain 2014 <p>W przeglądzie nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa interwencji.</p> <p>Wnioski autorów: Na podstawie dostępnych dowodów nie stwierdzono, aby suplementacja witaminy D podczas ciąży była związana z poprawą wyników kobiet ciężarnych i noworodków. W celu postawienia jednoznacznych konkluzji, konieczne jest przeprowadzenie większych i lepiej zaprojektowanych RCT. Jednak zdaniem autorów przeglądu, do czasu pojawienia się takich dowodów na korzystny efekt stosowania wyższych dawek witaminy D, racjonalnym wydaje się zapewnienie przynajmniej rekomendowanej dziennej podaży na poziomie 600 IU.</p>
Otyłość	<p>Chandler 2014 <u>Źródło finansowania:</u> National Cancer Institute, National Heart, Lung and Blood Institutes,</p>	<p>Cel: Zbadanie czy suplementacja witaminy D i wapnia wpływa na otyłość.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa i jakościowa</p>	<p>Populacja: Populacja dorosłych. Współwystępowanie chorób takich jak: nowotwór, schyłkowa niewydolność nerek, choroba zapalna jelit, które mogłyby mieć wpływ na parametry</p>	<p>Włączone badania: 26 badań RCT, w tym 14 spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania pod względem interwencji, komparatora i ocenianych punktów końcowych.</p> <p>Liczebność populacji: Witamina D: od 20 do 353 Kontrola: od 20 do 333</p>

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
	<p>National Institutes of Health, American Heart Association, Raine Medical Research Foundation Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: Niska (brak listy badań wykluczonych)</p>	<p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (do marca 2014 r.)</p>	<p>związane z otyłością, stanowiło kryterium wykluczenia.</p> <p>Porównane interwencje: Witamina D ± wapń vs. placebo lub wapń</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI • Masa ciała • Masa tkanki tłuszczowej <p>Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne z ≥ 50 uczestnikami, trwające ≥ 3 mies.</p>	<p>Stężenie początkowe witaminy D (25-hydroksywitaminy D): Średnia od 32,4 nmol/l do 73,1 nmol/l</p> <p>W badaniu von Hurst 2010: mediana 19 nmol/l (grupa badana) i 21 nmol/l (kontrola)</p> <p>Początkowa wartość BMI: Od 26,4 kg/m² do 36,3 kg/m²</p> <p>Dawkowanie witaminy D Od 300 IU/dziennie do 7000 IU/dziennie</p> <p>Czas obserwacji / leczenia Czas przyjmowania witaminy D: od 3 mies. do 60 mies. Czas trwania obserwacji: bd.</p> <p>Kluczowe wyniki: <i>Witamina D3 vs placebo / brak leczenia – 14 badań RCT</i></p> <p>BMI</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku 1 z 12 badań wykazano istotną statystycznie różnicę w zakresie zmiany BMI na korzyść witaminy D względem placebo / brakiem leczenia (należy wskazać niespójną prezentację wyników*) <p>➤ Witamina D < 1000 IU/dziennie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ MD=0,09 (-0,19; 0,37) Dawson-Hughes 1991 ○ MD=0,07 (-0,27; 0,41) Wood 2012 ○ metaanaliza: SMD=0,08 (-0,14; 0,30) <p>➤ Witamina D od 1000 do ≤ 2000 IU/dziennie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ MD=-0,01 (-0,82; 0,80) Zhou 2010 ○ MD=-0,25 (-0,47; -0,03) von Hurst 2010* ○ MD=0,07 (-0,91; 1,05) Zhu 2008 ○ MD=-0,10 (-0,36; 0,16) Chandler 2013 ○ MD=0,50 (-0,66; 1,66) Aloia 2005 ○ MD=-0,09 (-0,35; 0,17) Salehpour 2012 ○ MD=-0,08 (-0,38; 0,22) Wood 2012 <p>➤ Witamina D od 2000 do ≤ 4000 IU/dziennie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ MD=0,05 (-0,25; 0,35) Chandler 2013 ○ MD=0,00 (-1,55; 1,55) Mason 2014 ○ MD=-0,30 (-5,15; 4,55) Harris 2011 <p>➤ Witamina D ≥ 4000 IU/dziennie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ MD=0,00 (-0,30; 0,30) Chandler 2013 ○ MD=-0,30 (-2,12; 1,52) Wamberg 2013

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
				<ul style="list-style-type: none"> ○ MD=0,02 (-0,12; 0,16) Glendenning 2012 <p><u>Masa ciała:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku 12 badań nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zmianie masy ciała między witaminą D i placebo / brakiem leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Witamina D < 1000 IU/dziennie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ MD=0,18 (-0,57; 0,93) Dawson-Hughes 1991 ○ MD=0,90 (-2,54; 4,34) He kkinen 1997 ○ MD=0,12 (-0,76; 1,00) Wood 2012 ○ metaanaliza: SMD=0,17 (-0,39; 0,74) ➤ <u>Witamina D od 1000 do ≤ 2000 IU/dziennie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ MD= -0,52 (-1,25; 0,21) Chandler 2013 ○ MD=-0,42; (-2,63; 1,79) Zhou 2010 ○ MD=-0,20 (-0,88; 0,48) Salehpour 2012 ○ MD=2,10 (-1,43; 5,63) Aloia 2005 ○ MD=-0,22 (-0,99; 0,55) Wood 2012 ○ MD=0,69 (-1,57; 2,95) Zhu 2008 ➤ <u>Witamina D od 2000 do ≤ 4000 IU/dziennie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ MD=-0,30 (-4,67; 4,07) Mason 2014 ○ MD=-0,50 (-13,89; 12,89) Harris 2011 ○ MD=-0,02 (-0,87; 0,83) Chandler 2013 ➤ <u>Witamina D ≥ 4000 IU/dziennie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ MD=-0,04 (-0,38; 0,30) Glendenning 2012 ○ MD=-0,05 (-0,89; 0,79) Chandler 2013 ○ MD=0,00 (-7,37; 7,37) Wamberg 2013 <p><u>Masa tkanki tłuszczowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku 1 z 8 badań wykazano istotną statystycznie różnicę w zakresie zmiany masy tkanki tłuszczowej na korzyść witaminy D względem placebo: <ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Witamina D < 1000 IU/dziennie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ MD=0,06 (-0,68; 0,80) Wood 2012 ○ MD=0,07 (-0,53; 0,67) Dawson-Hughes 1991 ○ MD=0,02 (-5,79; 5,83) Gallagher 2012 ➤ <u>Witamina D od 1000 do ≤ 2000 IU/dziennie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ MD=-0,22 (-0,85; 0,41) Wood 2012 ○ MD=1,00 (-0,38; 2,38) Zhou 2010 ○ MD=-2,23 (-3,12; -1,34) Salehpour 2012

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
				<ul style="list-style-type: none"> o MD=1,12 (-0,34; 2,58) Zhu 2008 o MD=-0,30 (-6,70; 6,10) Gallagher 2012 ➤ <u>Witamina D od 2000 do ≤ 4000 IU/dziennie:</u> o MD=-0,56 (-6,27; 5,15) Gallagher 2012 o MD=0,40 (-1,31; 2,11) Mason 2014 ➤ <u>Witamina D ≥ 4000 IU/dziennie:</u> o MD=-0,40 (-6,38; 5,58) Gallagher 2012 o MD=-1,30 (-5,24; 2,64) Wamberg 2013 o metaanaliza: SMD=-1,03 (-4,32; 2,26) <p>W przeglądzie nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa interwencji.</p> <p>Wnioski autorów:</p> <p>Zdaniem autorów, wyniki ich przeglądu wykazały brak dowodów na bezpośredni wpływ witaminy D na wartości wskaźników związanych z otyłością, tj. BMI, masy ciała i masy tkanki tłuszczowej. Zwrócono uwagę na heterogeniczność włączonych badań i konieczność przeprowadzenia dalszych badań RCT uwzględniających początkowy poziom witaminy D i oceniających odpowiednie wskaźniki otyłości z użyciem adekwatnych metod.</p> <p>[^]Kryteria rozpoznania otyłości wg wytycznych AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) i ACE (American College of Endocrinology) z 2016 r.: nadwaga i otyłość 0 stopnia – odpowiednio 25–29,9 kg/m² i ≥30 kg/m² bez powikłań otyłości; otyłość 1. stopnia – ≥25 kg/m² i ≥1 powikłanie o lekkim lub umiarkowanym nasileniu; otyłość 2. stopnia – ≥25 kg/m² i ≥1 ciężkie powikłanie otyłości, które wymaga istotnego zmniejszenia masy ciała w celu efektywnego leczenia.</p> <p>*Graficzna prezentacja wyników na diagramie <i>forest plot</i> sugeruje brak istotnej statystycznie różnicy. Autorzy przeglądu podają, że w publikacji źródłowej odnaleziono jedynie informacje dotyczące wartości początkowych i różnicy całkowitej pomiędzy grupą badawczą i kontrolną, nie podano natomiast poszczególnych wartości końcowych. Analitycy Agencji w publikacji von Hurst 2010 odnaleźli jednak jedynie informacje o wartościach początkowych BMI.</p>
Złamania	Kahwati 2018 <u>Źródło finansowania:</u> The Agency of Healthcare Research and Quality, US Department of Health and Human Services	Cel: Aktualizacja dowodów na temat skuteczności i bezpieczeństwa związanych z suplementacją witaminy D, wapnia lub obydwu substancji jako pierwotna prewencja przeciw złamaniom.	Populacja: Dorośli > 50 roku życia bez znanych zaburzeń metabolizmu kości lub niedoboru witaminy D Porównane interwencje: Witamina D ± wapń vs. placebo / brak leczenia / wapń / inne dawki witaminy D niż w grupie badanej Punkty końcowe:	Włączone badania: 11 badań RCT, tylko jedno spełniło kryteria włączenia do opracowania (Lips 1996). Liczebność populacji 2 578 Stężenie początkowe witaminy D (25-hydroksywitaminy D): mediana 26 nmol/l Dawkowanie witaminy D 400 IU / dziennie

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
	<p>Wszyscy autorzy wypełnili formularz ICMJE w celu ujawnienia potencjalnych konfliktów interesów. Jeden badacz poinformował, że otrzymał dofinansowanie z Merck, Bristol-Meyer-Squibb, AstraZeneca i Amgen dla projektów, które badał, jednak ta praca nie była związana z tematem tego badania.</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: Niska (brak listy badań wykluczonych z analizy)</p>	<p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy): PubMed, EMBASE, Cochrane Library oraz rejestry badań (do 21 maja 2017 r.)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Częstość złamań <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Śmiertelność, kamienie nerkowe, zdarzenia sercowo-naczyniowe, nowotwory <p>Metodyka badań: Randomizowane badania kliniczne</p>	<p>Czas obserwacji / leczenia Czas trwania obserwacji: mediana 3,5 lat Czas przyjmowania witaminy D: brak danych</p> <p>Kluczowe wyniki: <u>Częstość złamań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku występowania złamań między witaminą D3 a placebo: <ul style="list-style-type: none"> ○ RR= 1,20 (0,83 - 1,75) – złamania bioder ○ RR= 1,04 (0,76 – 1,41) – złamania obwodowe <p>Bezpieczeństwo <u>Śmiertelność bez względu na przyczynę</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zgonów między witaminą D i placebo <ul style="list-style-type: none"> ○ RR=0,92 (0,80; 1,06) <p>W przeglądzie systematycznym opisano więcej parametrów bezpieczeństwa (śmiertelność, zdarzenia sercowo naczyniowe nowotwory), jednak badania te nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego opracowania.</p> <p>Wnioski autorów: Metaanaliza obejmująca badania, które nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego opracowania wykazała, iż suplementacja witaminą D (sama lub z wapniem) nie wpływa na zmniejszenie częstości złamań u dorosłych bez rozpoznanego niedoboru witaminy D, osteoporozę lub wcześniejszych uszkodzeń. Opisywany przegląd ma węższy zakres w porównaniu do wcześniejszych przeglądów w temacie witaminy D (z, lub bez wapnia). Z tego względu, wnioski wynikające z tego przeglądu mogą się różnić od innych publikacji. Przykładem jest przegląd Cochrane 2014, gdzie również oceniano witaminę D i jej analogi w zapobieganiu złamaniom. Cochrane 2014 również nie wykazał korzyści związanych ze stosowaniem witaminy D (samej), natomiast wykazał skuteczność w zapobieganiu złamaniom przy stosowaniu witaminy D z wapniem.</p>
Upadki	<p>Wu 2017</p> <p>Źródło finansowania: Clinical Specialty Disciplines of Ningbo (2013-88) Nie zadeklarowano konfliktu interesów.</p>	<p>Cel: Wpływ suplementacji witaminy D na upadki w populacji osób starszych.</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy):</p>	<p>Populacja: Osoby starsze, zdrowi oraz pacjenci hospitalizowani</p> <p>Porównane interwencje: Witamina D ± wapń vs. placebo ± wapń</p> <p>Punkty końcowe: <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Częstość upadków 	<p>Włączone badania: 26 badań z randomizacją, w tym 7 badań spełniało kryteria włączenia do opracowania.</p> <p>Liczebność populacji Od 354 do 2 643</p> <p>Stężenie początkowe witaminy D (25-hydroksywitaminy D): nie raportowano</p> <p>Dawkowanie witaminy D: 400 – 800 IU</p> <p>Okres obserwacji / leczenia</p>

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
	<p>Ocena w skali AMSTAR:</p> <p>Niska (brak listy badań wykluczonych z analizy)</p>	<p>PubMed, Cochrane Library (do grudnia 2016 r.)</p>	<p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p>Nie raportowano</p> <p>Metodyka badań:</p> <p>Randomizowane badania kliniczne</p>	<p>Czas obserwacji: od 1 do 45 miesięcy</p> <p>Czas przyjmowania witaminy D3: brak danych</p> <p>Kluczowe wyniki</p> <p><u>Występowanie upadków:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W 1 badaniu wykazano istotną statystycznie różnicę w ryzyku wystąpienia upadków w grupie otrzymującej witaminę D3 a placebo: <p><i>Witamina D3 ± wapń vs wapń:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> OR= 0,40 (0,24; 0,68) Pfeifer 2009 OR= 0,68 (0,30; 2,11) Bischoff 2003 OR= 0,64 (0,19; 1,53) Bischoff 2006 OR= 0,72(0,41; 1,27) Burleigh 2007 OR= 0,51 (0,22; 1,15) Pfeifer 2000 <p><i>Witamina D3 vs placebo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> OR=0,95 (0,77; 1,18) Grant 2005 OR= 0,93 (0,60; 1,43) Graafmans 1996 <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Nie przeprowadzono analizy statystycznej. Autorzy publikacji wskazali, iż pomimo braku wystarczających danych ilościowych dotyczących bezpieczeństwa suplementacji witaminą D u ludzi, wiele badań wykazało działania niepożądane. Jednakże większość z tych badań wskazuje, że witamina D jest bezpieczna. Konieczne jest jednak przeprowadzenie badań długoterminowych w celu oceny bezpieczeństwa stosowania witaminy D.</p> <p>Wnioski autorów:</p> <p>Metaanaliza obejmująca badania niespełniające kryteriów włączenia do niniejszego opracowania wykazała, iż wyniki nie są wystarczające, by potwierdzić skuteczność suplementacji witaminy D (samej, D2 oraz D3) na ryzyko upadków. Natomiast badania oceniające połączenie witaminy D z wapniem w porównaniu do placebo wykazało istotnie statystyczne zmniejszenie ryzyka upadków.</p>
Choroby serca	<p>Ford 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>The Medical Research Council, Shrine Pharmaceuticals, the Chief Scientist Office of the Scottish</p>	<p>Cel</p> <p>Ocena wpływu suplementacji witaminy D na obniżenie ryzyka chorób serca</p> <p>Synteza wyników:</p> <p>Jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukanie bazy (limit czasowy):</p>	<p>Populacja:</p> <p>Pacjenci ≥ 70 lat i złamanie w przeciągu ostatnich 10 lat</p> <p>Porównane interwencje:</p> <p>Witamina D lub jej analogi ± wapń vs. placebo ± wapń</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p>	<p>Włączone badania: 21 badań z randomizacją, w tym 4 badania spełniły kryteria włączenia do opracowania.</p> <p>Liczebność populacji</p> <p>Od 28 do 142</p> <p>Stężenie początkowe witaminy D (25-hydroksywitaminy D):</p> <p>Średnia od 24 do 47,3 nmol/l</p> <p>Dawkowanie witaminy D</p> <p>Od 400 do 4 800 IU/dziennie</p>

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
	<p>Government Health and Social Care Directories</p> <p>Trzech autorów przeglądu zgłosiło udział w badaniach włączonych do przeglądu</p> <p>Ocena w skali AMSTAR:</p> <p>Niska (brak listy badań wykluczonych z przeglądu)</p>	<p>MEDLINE (do lutego 2013 r.), EMBASE (OVID, do lutego 2013 r.), CENTRAL (do lutego 2013 r.), abstrakty z konferencji</p>	<ul style="list-style-type: none"> Śmiertelność <p><u>Drużorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Niewydolność serca, udar mózgu, zawał serca <p>Metodyka badań:</p> <p>Randomizowane badania kliniczne</p>	<p>Okres obserwacji / leczenia</p> <p>Okres obserwacji: 1 rok</p> <p>Okres suplementacji witaminy D: brak danych</p> <p>Kluczowe wyniki</p> <p><i>Witamina D3 vs placebo:</i></p> <p><u>Występowanie niewydolności serca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W 2 badaniach nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w ocenie ryzyka wystąpienia niewydolności serca w grupie otrzymującej witaminę D w porównaniu do placebo: <ul style="list-style-type: none"> RR= 0,46 (0,02; 10,98) Gallagher 2012 RR= 3,00 (0,13; 70,64) Toss 2011 <p><u>Występowanie udarów mózgu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W 2 badaniach nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w ocenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu w grupie otrzymującej witaminę D w porównaniu do placebo: <ul style="list-style-type: none"> RR= 3,00 (0,13 - 70,83) Witte (badanie nieopublikowane) RR= 0,46 (0,02 - 10,98) Gallagher 2012 RR= 0,31 (0,01 - 7,36) Avenell 2004 <p>W przeglądzie systematycznym opisano więcej punktów końcowych (zawał serca), jednak badania te nie spełniały kryteriów włączenia do opracowania</p> <p>Nie oceniano profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Wnioski autorów:</p> <p>W ramach metaanalizy obejmującej badania niespełniające kryteriów włączenia do niniejszego opracowania stwierdzono, iż wyniki nie są wystarczające, by potwierdzić skuteczność suplementacji witaminy D w zmniejszeniu ryzyka chorób serca. Pojawiła się jednak hipoteza o skuteczności witaminy D w prewencji i/ lub łagodzeniu niewydolności serca. W opinii autorów potrzebne są dodatkowe badania, by w pełni odkryć mechanizmy oraz wpływ witaminy D na niewydolność serca.</p>

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
Ból	<p>Wu 2016</p> <p>Źródło finansowania: Brak zewnętrznych źródeł finansowania. Nie zgłoszono konfliktu interesów</p> <p>Ocena w skali AMSTAR:</p> <p>Niska (brak listy badań wykluczonych z badania)</p>	<p>Cel: Ocena wpływu suplementacji witaminy D na zmniejszenie bólu w porównaniu do placebo</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukanie bazy (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Clinical Trials Website (http://www.clinicaltrials) (do października 2015 r.)</p>	<p>Populacja: Pacjenci ≥ 18 lat, u których oceniany był poziom bólu* (okres obserwacji ≥ 4 tygodni)</p> <p>Porównane interwencje: Witamina D vs. placebo</p> <p>Punkty końcowe: <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> Średnia różnica w skali bólu między początkowym i końcowym wynikiem <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> Średni wynik skali bólu na końcu badania, liczba pacjentów z poprawą bólu na przestrzeni badania</p> <p>Metodyka badań: Randomizowane badania kliniczne *Populacja zróżnicowana pod względem występowania chorób. Kryteria włączenia, nie ograniczały oceny poziomu bólu do chorób.</p>	<p>Włączone badania: 19 badań z randomizacją, w tym 6 badań spełniło kryteria włączenia do opracowania.</p> <p>Liczebność populacji Od 15 do 215</p> <p>Dawkowanie witaminy D Od 400 do 4 000 IU/dziennie</p> <p>Stężenie początkowe witaminy D (25-hydroksywitaminy D): nie raportowano</p> <p>Okres obserwacji / leczenia Czas trwania badania: Od 3 do 24 miesięcy Czas przyjmowania witaminy D: brak danych</p> <p>Kluczowe wyniki <i>Witamina D3 vs placebo:</i> <u>Średnia różnica zmiany poziomu bólu między początkowym i końcowym wynikiem</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W 1 badaniu wykazano istotną statystycznie różnicę w zmianie poziomu bólu w związku z suplementacją witaminy D3 w porównaniu do placebo. <ul style="list-style-type: none"> MD= -0,37 (-0,49; - 0,25) Abou-Raya 2014 MD= -0,43 (-1,05; 0,19) McAlindon 2013 <p><u>Poziom bólu mierzony na końcu badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W 4 badaniach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zmianie poziomu bólu pomiędzy suplementacją witaminy D3 i w porównaniu do placebo <p>Pacjenci hospitalizowani</p> <ul style="list-style-type: none"> MD= -0,20 (-0,75; 0,35) Bjorkman 2008 MD= -1,05 (-2,89; 0,79) Wepner 2014 MD= -0,60 (-1,84; 0,64) Gendelman 2015 <p>Populacja ogółem (próba populacyjna)</p> <ul style="list-style-type: none"> MD= -0,03 (-0,46; 0,40) Knutsen 2014 <p><u>Liczba pacjentów z poprawą w zakresie bólu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W 1 badaniu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w poziomie odczuwania bólu <ul style="list-style-type: none"> RR= 1,08 (0,64; 1,82) Bjorkman 2008 <p>Wnioski autorów: Wyniki przedstawione w przeglądzie (metaanaliza) potwierdzają tezę, iż suplementacja witaminy D skuteczniej zmniejsza ból u pacjentów z dolegliwościami bólowymi w porównaniu do placebo.</p>

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
				Suplementacja witaminy D może być również skuteczna w leczeniu bólu przewlekłego. W opinii autorów przegląd systematyczny spotkał się z kilkoma ograniczeniami. W związku z tym, potrzeba więcej, wysokiej jakości badań klinicznych by potwierdzić powyższą tezę.
Bezpieczeństwo	<p>Malihi 2017</p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>Autor przeglądu jest odbiorcą stypendium doktoranckiego na Uniwersytecie Auckland. Dodatkowo, autor otrzymuje finansowanie od State Scholarship Fund of the China Scholarship Council.</p> <p>Konflikt interesów:</p> <p>Autor nie przedstawił istotnych konfliktów interesów.</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: Wysoka</p>	<p>Cele</p> <p>Ocena, czy suplementacja witaminy D wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, wycofanie udziału z badania</p> <p>Synteza wyników:</p> <p>Jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukanie bazy (limit czasowy):</p> <p>The Cochrane Library, Medline (OVID i PubMed), Embase (do maja 2016 r.)</p>	<p>Populacja:</p> <p>Pacjenci ≥ 18 lat* (czas obserwacji minimum 24 tygodnie)</p> <p>Porównane interwencje:</p> <p>Witamina D2 i/lub D3 vs. placebo</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <p>Zdarzenia niepożądane raportowane ogółem</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p>- Objawy zdarzeń niepożądanych związanych z przewodem pokarmowym.</p> <p>- Objawy zdarzeń niepożądanych natury dermatologicznej.</p> <p>- Wycofanie się z badań, w których dodatkowo stosowano wapń w obu ramionach.</p> <p>Metodyka badań:</p> <p>Randomizowane badania kliniczne</p> <p>*Populacja zróżnicowana pod względem występowania chorób. Kryteria włączenia nie definiowały jakie jednostki chorobowe zostaną uwzględnione.</p>	<p>Włączone badania</p> <p>128 badań z randomizacją, w tym 48 spełniło kryteria włączenia do opracowania.</p> <p>Liczebność populacji</p> <p>Od 28 do 5292</p> <p>Dawkowanie witaminy D</p> <p>Od 100 do 7000 IU/dziennie</p> <p>Stężenie początkowe witaminy D (25-hydroksywitaminy D):</p> <p>Średnia od 25,2 do 159 nmol/l</p> <p>W przypadku jednego badania raportowano niższe wartości w postaci mediany – 25 nmol/l</p> <p>Okres obserwacji / leczenia</p> <p>Od 6 miesięcy do 5 lat</p> <p>Kluczowe wyniki</p> <p>Ze względu na objętość szczegółowe wyniki z badań pierwotnych przedstawiono w Tam, gdzie było to możliwe, liczebność populacji podano oddzielnie dla poszczególnych ramion. Wartości podane w nawiasach przy wynikach skuteczności i bezpieczeństwa stanowią 95% przedziały ufności.</p> <p>Tabela 6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania Malihi 2017</p> <p>Wnioski autorów:</p>

Sytuacja kliniczna	Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa
				<p>W ramach metaanalizy obejmującej badania niespełniające kryteriów włączenia do niniejszego opracowania, nie wykazano istotnych statystycznie efektów suplementacji witaminy D na ryzyko zdarzeń niepożądanych (przewód pokarmowy, skóra, wszystkie zdarzenia razem). Witamina D nie miała również wpływu na wycofywanie się pacjentów z badań (wpływ widoczny jedynie w połączeniu witaminy D z wapniem).</p> <p>W opinii autorów suplementacja witaminą D w większych dawkach (4000 IU/dziennie) u zdrowych pacjentów nie powoduje zdarzeń niepożądanych. Niemniej jednak, metaanaliza wskazuje, że suplementacja witaminy D w połączeniu z wapniem powinna być stosowana z ostrożnością.</p>

Tam, gdzie było to możliwe, liczebność populacji podano oddzielnie dla poszczególnych ramion. Wartości podane w nawiasach przy wynikach skuteczności i bezpieczeństwa stanowią 95% przedziały ufności.

Tabela 6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania Malihi 2017

Badanie (N)	Populacja	Dawka witaminy D	Witamina D vs placebo RR (95% CI)				
			Zdarzenia niepożądane raportowane ogółem	Zdarzenia niepożądane związane z przewodem pokarmowym	Zdarzenia niepożądane natury dermatologicznej	Wycofanie się z badań (± wapń w obu ramionach)	Wycofanie się z badań (suplementacja bez wapnia)
Aloia 2005, Talwar 2007 (N=208)	Czarnoskóre kobiety po menopauzie z Long Island (50-75 lat)	800 IU/dziennie przez 2 lata, później 2000 IU/dziennie przez rok	NR	NR	NR	1,04 (0,67; 1,61)	NR
Abou-Raya 2013 (N=267)	Kobiety przed menopauzą oraz mężczyźni z toczniem układowym	1000 IU/dziennie	1,17 (0,31; 4,40)	1,75 (0,37; 8,25)	NR	NR	1,00 (0,42; 2,39)
Aloia 2013 (N=159)	Zdrowe kobiety po menopauzie	4000 IU/dziennie	1,17 (0,82; 1,65)	1,32 (0,56; 3,12)	2,30 (0,10; 54,76)	0,93 (0,48; 1,78)	0,93 (0,48; 1,78)
Andersen 2008 (N=173)	Pakistańskie imigrantki żyjące w Danii	400 IU/dziennie 800 IU/dziennie	NR	NR	NR	NR	0,82 (0,49; 1,36)
Arora 2015 (N=534)	Pacjenci ze skurczowym ciśnieniem krwi 120-159 mmHg i rozkurczowym ciśnieniem krwi poniżej 99 mmHg; 25(OH)D poniżej 62,4 nmol/L	4000 IU/dziennie 400 IU/dziennie	0,94 (0,42; 2,09)	NR	NR	NR	0,72 (0,52; 0,99)

Badanie (N)	Populacja	Dawka witaminy D	Witamina D vs placebo RR (95% CI)				
			Zdarzenia niepożądane raportowane ogółem	Zdarzenia niepożądane związane z przewodem pokarmowym	Zdarzenia niepożądane natury dermatologicznej	Wycofanie się z badań (± wapń w obu ramionach)	Wycofanie się z badań (suplementacja bez wapnia)
Avenell 2004 (N=134)	Pacjenci powyżej 70 roku życia z historią złamań	800 IU/dziennie	2,47 (0,32; 19,41)	8,23 (1,07; 63,16)	NR	1,65 (0,82; 3,30)	1,85 (0,82; 3,30)
Baron 2015 (N=2259)	Pacjenci z niedawno zdiagnozowanymi gruczolakami i brakiem rozpoznanych polipów jelita grubego po pełnej kolonoskopii	1000 IU/dziennie 1000 IU/dziennie + wapń 1200 mg/dziennie	0,88 (0,76; 1,02)	NR	NR	1,04 (0,61; 1,79)	0,86 (0,43; 1,75)
Bergman 2012 (N=140)	Pacjenci z niedoborem przeciwciał lub z innym zaburzeniem immunologicznym oraz podatnością na zakażenia dróg oddechowych (18-75 lat)	4000 IU/dziennie	0,68 (0,55; 0,84)	0,33 (0,11; 0,98)	2,50 (0,50; 12,40)	NR	1,00 (0,40; 2,52)
Bonout 2006 (N=96)	Zdrowe starsze osoby	400 IU/dziennie	NR	NR	NR	2,00 (0,19; 21,33)	NR
Breslavsky 2013 & Breslavsky 2014 (N=47)	Pacjenci z cukrzycą	1000 IU/dziennie	0,48 (0,10; 2,37)	2,88 (0,12; 67,29)	NR	NR	0,48 (0,19; 1,19)
Cangussu 2015 (N=160)	Kobiety z Brazylii, po menopauzie (50-65 lat), >12 miesięcy od ostatniej miesiączki, z historią upadków	1000 IU/dziennie	0,67 (0,11; 3,88)	0,67 (0,11; 3,88)	NR	NR	1,00 (0,44; 2,27)
Chen 2014 (N=126)	Pacjenci z hipertensją (ciśnienie > 140/90 mmHg)	2000 IU/dziennie	0,92 (0,44; 1,92)	2,00 (0,19; 21,50)	NR	NR	1,33 (0,49; 3,62)
Cherniack 2011 (N=34)	Starsi weterani z centrum geriatrycznego (≥70 lat)	2000 IU/dziennie	0,80 (0,25; 2,61)	3,00 (0,13; 75,92)	NR	NR	0,83 (0,30; 2,35)
Dawson-Huges 1995 (N=247)	Zdrowe kobiety po menopauzie	100 IU/dziennie 700 IU/dziennie	NR	NR	NR	0,63 (0,21; 1,87)	NR

Badanie (N)	Populacja	Dawka witaminy D	Witamina D vs placebo RR (95% CI)				
			Zdarzenia niepożądane raportowane ogółem	Zdarzenia niepożądane związane z przewodem pokarmowym	Zdarzenia niepożądane natury dermatologicznej	Wycofanie się z badań (± wapń w obu ramionach)	Wycofanie się z badań (suplementacja bez wapnia)
Gallagher 2014 (N=198)	Białoskóre oraz czarnoskóre kobiety (25-45 lat)	400, 800, 1600, 2400 IU/dziennie + 200 mg wapnia w każdym ramieniu	NR	NR	NR	1,43 (0,81; 2,52)	NR
Grant 2005, Avenell 2012 (N= 5292)	Pacjenci ≥70 lat, z niedawnym osteoporotycznym złamaniem	800 IU/dziennie	0,94 (0,82; 1,07)	0,91 (0,75; 1,11)	NR	NR	1,12 (1,01; 1,25)
Jansen 2010 (N=70)	Kobiety > 65 lat) z 25(OH)D pomiędzy 20 i 50 nmol/L	400 IU/dziennie + wapń 500 mg/dziennie	0,47 (0,04; 4,97)	0,47 (0,04; 4,97)	NR	2,52 (0,73; 8,71)	NR
Jorgensen 2010 (N=94)	Pacjenci powyżej 18 lat z chorobą Crohna w remisji	1200 IU/dziennie + wapń 1200 mg/dziennie	0,26 (0,03; 2,25)	0,26 (0,03; 2,25)	NR	NR	NR
Kenny 2003 (N=65)	Mężczyźni ≥ 65 lat	1000 IU/dziennie	NR	NR	NR	3,88 (0,46; 32,86)	NR
Laaksi 2010 (N=164)	Fińscy mężczyźni podczas treningów militarnych	400 IU/dziennie	2,10 (0,19; 22,71)	5,25 (0,26; 107,63)	0,35 (0,01; 8,46)	NR	0,57 (0,37; 0,87)
Lagari 2012 (N=105)	Starsi dorośli (65-95 lat) leczeni ambulatoryjnie, 25(OH)D < 75 nmol/L lub ≥ 75 nmol/L	400 IU/dziennie 2000 IU/dziennie	2,40 (0,12; 48,61)	NR	NR	2,87 (0,68; 12,13)	NR
Lappe 2007 (N=1179)	Zdrowe kobiety, po menopauzie (>55 lat)	1100 IU/dziennie + wapń 1400-1500 mg/dziennie	0,33 (0,10; 1,12)	NR	NR	1,48 (0,94; 2,33)	1,48 (0,94; 2,33)
Lewis 2013 (N= 45)	Zdrowi atleci	4000 IU/dziennie	2,15 (0,77; 5,98)	NR	NR	NR	0,43 (0,15; 1,18)
Lips 1996 (N=2578)	Starsze zdrowe osoby (70-79 lat) żyjący samodzielnie lub w domu opieki	400 IU/dziennie	NR	NR	NR	NR	0,96 (0,81; 1,12)
McCullough 2009, Fedriko 2009,	Dorośli z historią gruczolaka okrężnicy lub odbytnicy (30-75 lat)	800 IU/dziennie	NR	NR	NR	0,75 (0,19; 2,98)	0,75 (0,19; 2,98)

Badanie (N)	Populacja	Dawka witaminy D	Witamina D vs placebo RR (95% CI)					
			Zdarzenia niepożądane raportowane ogółem	Zdarzenia niepożądane związane z przewodem pokarmowym	Zdarzenia niepożądane natury dermatologicznej	Wycofanie się z badań (± wapń w obu ramionach)	Wycofanie się z badań (suplementacja bez wapnia)	
Hopkins 2011 (N=92)								
McAlindon 2013 (N=146)	Pacjenci z zapaleniem kości i stawów kolana	2000 IU/dziennie	1,00 (0,54; 1,84)	NR	NR	NR	NR	NR
M kati 2005 (N=72)	Dorośli z długookresowym stosowaniem leków przeciwpadaczkowym	4000 IU/dziennie 400 IU/dziennie	0,43 (0,04; 4,60)	0,29 (0,01; 6,90)	NR	NR	NR	0,97 (0,40; 2,31)
Mose 2014 (N=64)	Pacjenci powyżej 18 roku życia leczenie na przewlekłą dializę przez ponad 3 miesiące	3000 IU/dziennie	0,33 (0,10; 1,12)	NR	NR	NR	NR	0,86 (0,32; 2,27)
Munoz-Aguirre 2015 (N=104)	Kobiety po menopauzie (45-65 lat) z cukrzycą typu II, BMI ≥ 25	4000 IU/dziennie	2,00 (0,19; 21,38)	3,00 (0,13; 71,99)	NR	NR	NR	0,67 (0,12; 3,83)
Nieves 2012 (N=127)	Czarnoskóre kobiety po menopauzie z 25(OH)D < 50 nmol/L	1000 IU/dziennie	NR	NR	NR	0,59 (0,28; 1,25)	NR	NR
Norenstedt 2013 (N=150)	Pacjenci z pierwotną niedoczynnością przytarczyc (PHPT) po paratyroidektomii	1600 IU/dziennie	NR	NR	NR	1,50 (0,56; 4,01)	NR	NR
Ooms 1995 (N=348)	Kobiety leczone ambulatoryjne z domów dla osób starszych	400 IU/dziennie	2,42 (1,09; 5,34)	NR	2,90 (0,12; 70,67)	NR	NR	1,27 (0,82; 1,95)
Petchey 2013 (N=28)	Dorośli z przewlekłą chorobą nerek (stopnie III i IV)	2000 IU/dziennie	5,71 (0,30; 109,22)	NR	NR	NR	NR	2,31 (0,24; 22,62)
Qin 2015 (N=56)	Pacjenci z hipercholesterolemią	2000 IU/dziennie	NR	NR	NR	NR	NR	0,67 (0,12; 3,69)
Rolighed 2014 (N=46)	Pacjenci z pierwotną niedoczynnością przytarczyc (PHPT) przed operacją, z hiperkalemią i niedoborem witaminy D	2800 IU/dziennie przez 25 tygodni	NR	NR	NR	NR	NR	1,00 (0,22; 4,45)

Badanie (N)	Populacja	Dawka witaminy D	Witamina D vs placebo RR (95% CI)				
			Zdarzenia niepożądane raportowane ogółem	Zdarzenia niepożądane związane z przewodem pokarmowym	Zdarzenia niepożądane natury dermatologicznej	Wycofanie się z badań (± wapń w obu ramionach)	Wycofanie się z badań (suplementacja bez wapnia)
Ryu 2014 (N=158)	Pacjenci z cukrzycą typu II (30-69 lat), 25(OH)D < 50 nmol/L	2000 IU/dziennie	NR	NR	NR	1,29 (0,50; 3,28)	1,29 (0,50; 3,28)
Sadiya 2015 (N=87)	Otyli dorośli z cukrzycą typu II i niedoborem witaminy D	6000 IU/dziennie przez 3 miesiące, potem 3000 IU/dziennie przez 3 miesiące, potem 2200 IU/dziennie przez 6 miesięcy	NR	NR	NR	NR	0,62 (0,11; 3,54)
Schleithoff 2006 (N=123)	Pacjenci z zastoinową niewydolnością serca (średnia wieku: 57 lat w grupie witaminy D i 54 w grupie kontrolnej)	2000 IU/dziennie	NR	NR	NR	2,03 (0,65; 6,40)	NR
Shapiro 2016 (N=116)	Kobiety po menopauzie	4000 IU/dziennie 600 IU/dziennie	NR	NR	NR	0,32 (0,01;7,75)	NR
Suzuki 2013 (N=114)	Pacjenci z chorobą Parkinsona	1200 IU/dziennie	1,04 (0,15; 7,10)	NR	NR	NR	NR
Uusi-Rasi 2015 (N=409)	Kobiety (70-80 lat) z historią przynajmniej jednego upadku w ostatnich 12 miesiącach	800IU/dziennie	NR	NR	NR	NR	1,06 (0,56; 2,01)
Viljakainen 2009 (N=54)	Białoskórzy mężczyźni (21-49)	400 IU/dziennie 800 IU/dziennie	NR	NR	NR	NR	1,00 (0,16; 6,35)
Vogelsang 1995 (N=75)	Pacjenci ambulatoryjni z chorobą Crohna (16-77 lat)	1000 IU/dziennie	0,51 (0,05; 5,42)	NR	NR	NR	0,90 (0,36; 2,23)
Wamberg 2013 (N=52)	Zdrowi i otyli dorośli (18-50 lat), 25(OH)D<50 nmol/L i BMI > 30	7000 IU/dziennie	0,76 (0,48; 1,23)	NR	NR	NR	0,80 (0,24; 2,65)
Wepner (N=30)	Pacjenci szpitalni oraz ambulatoryjni z zespołem fibromialgii	1200 IU/dziennie 2400 IU/dziennie	NR	2,28 (0,10; 52,92)	NR	NR	2,25 (0,71; 7,14)

Badanie (N)	Populacja	Dawka witaminy D	Witamina D vs placebo RR (95% CI)				
			Zdarzenia niepożądane raportowane ogółem	Zdarzenia niepożądane związane z przewodem pokarmowym	Zdarzenia niepożądane natury dermatologicznej	Wycofanie się z badań (± wapń w obu ramionach)	Wycofanie się z badań (suplementacja bez wapnia)
Wood 2012 & Wood 2014 (N=305)	Białoskóre kobiety po menopauzie	400 IU / dziennie 1000 IU/dziennie	0,80 (0,48; 1,33)	4,54 (0,25; 83,59)	NR	NR	1,31 (0,69; 2,54)
Toss, 2012 (N=45)	45 dorosłych (55-84 lat)	1600 IU/dziennie + wapń 1000 mg/dziennie	NR	1,05 (0,35; 3,12)	NR	NR	NR
Yeow 2015 (N=26)	26 kobiet z niedawną historią cukrzycy	4000 IU/dziennie	NR	NR	NR	NR	1,00 (0,16; 6,07)

NR – nie raportowano

6.3. Komentarz Agencji

Zidentyfikowano łącznie 13 wskazań, w których witamina D może być stosowana w ramach profilaktyki, w tym dwa wskazania (cukrzyca, choroba autoimmunologiczna) wśród których przyjmowanie witaminy D związana jest z leczeniem (kontrola choroby), a nie z zapobieganiem ich wystąpienia. W 4 przeglądach systematycznych kryteria włączenia dopuszczały udział w badaniach osoby zdrowe, tj. we wskazaniach nowotwory, infekcje, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia układu kostnego.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść witaminy D we wskazaniach:

- prewencja wystąpienia zgonu – wykazano redukcję wystąpienia zgonu o 11% (włączano pacjentów zarówno zdrowych jak i z chorobami przewlekłymi) (metaanaliza 14 badań);
- astma – wykazano zwiększenia szczytowego przepływu wydechowego oraz zmniejszenia częstości występowania zaostrzeń astmy (≥ 1 przypadek zaostrzenia) wymagających leczenia kortykosteroidami (N=1) (w 2/3 badań spełniających kryteria włączenia);
- nadciśnienie tętnicze – wykazano zmniejszenie ciśnienia krwi skurczowego i rozkurczowego (w 3/16 badań spełniających kryteria włączenia);
- choroba autoimmunologiczne – wykazano redukcję liczby przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA (w 1/2 badań spełniających kryteria włączenia);
- cukrzyca - wykazano istotną statystycznie różnicę w zmniejszeniu poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c w cukrzycy typu 2 (w 3/8 badań spełniających kryteria włączenia);
- infekcje - wykazano istotnie statystycznie rzadsze występowanie wizyt u lekarza dzieci od 0 do 18 mies. związanych z ostrymi infekcjami dróg oddechowych (w 1/3 badań spełniających kryteria włączenia), wykazano także mniejszą częstość występowania co najmniej jednej ostrej infekcji dróg oddechowych (w 5/12 badań spełniających kryteria włączenia);
- otyłość - wykazano zmniejszenie BMI (w 1/12 badań spełniających kryteria włączenia i oceniających punkt końcowy) oraz masy tkanki tłuszczowej (w 1/8 badań spełniających kryteria włączenia i oceniających punkt końcowy);
- ból – wykazano zmniejszenie poziomu odczuwania bólu (w 1/2 badania spełniających kryteria włączenia),

oraz istotną statystycznie różnicę na niekorzyść witaminy D, we wskazaniu:

- depresja – wykazano istotnie statystycznie mniejszą redukcję nasilenia objawów depresji w grupie leczonej witaminą D (wynik z metaanalizy dwóch badań, a trzech subpopulacji).

Należy podkreślić, że wymienione wyżej istotne statystycznie różnice zidentyfikowano w nielicznych badaniach spośród publikacji spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania. W przypadku większości analizowanych punktów końcowych w ocenianych wskazaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic między witaminą D a placebo lub brakiem leczenia.

W przypadku pozostałych punktów końcowych m.in. wśród kobiet w ciąży (prewencja stanu przedrzucawkowego, wystąpienia cukrzycy ciążowej, porodu przedwczesnego) lub u osób starszych w prewencji złamań i upadków nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w grupie pacjentów otrzymujących witaminę D w porównaniu do placebo lub braku leczenia.

Profil bezpieczeństwa związany z suplementacją witaminy D w badaniach pierwotnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu oceniany był tylko w 4 wskazaniach, w żadnym z badań nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ocenie bezpieczeństwa między analizowanymi grupami (oceniano m.in. ryzyko wystąpienia: hiperkalemii, kamicy nerkowej, niewydolności nerek, zaburzeń ze strony układu krążenia, zaburzeń ze strony układu pokarmowego, poważnych działań niepożądanych z jakiegokolwiek powodu, częstości występowania zdarzeń niepożądanych w wyniku stosowania witaminy D, częstość rezygnacji chorych z badania).

Agencja odnalazła jeden przegląd systematyczny (Malih 2017), który zaprojektowany był pod kątem oceny bezpieczeństwa w wyniku suplementacji witaminy D wśród populacji ogółem bez względu na występowanie choroby. W badaniu oceniano wpływ suplementacji witaminy D na wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z przewodem pokarmowym, zdarzeń niepożądanych natury dermatologicznej oraz wycofanie się z badania. 48 badań ze 128 spełniało kryteria włączenia.

W 2 z 27 badań wykazano istotne statystycznie wyniki w ocenie wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem. W jednym z nich wykazano, że suplementacja witaminy zmniejsza ryzyko wystąpienia tych zdarzeń o 32% (pacjenci

z niedoborem przeciwciał lub z innym zaburzeniem immunologicznym oraz podatnością na zakażenia dróg oddechowych (18-75 lat)), w kolejnym zaś przyjmowanie witaminy wiąże się ze wzrostem ryzyka o 142% (kobiety leczone ambulatoryjne z domów dla osób starszych) w porównaniu do grupy placebo. Rozbieżne wyniki otrzymano także w ocenie zdarzeń niepożądanych związanych z układem pokarmowym (N=17) oraz wycofania z udziału w badaniu (N=34). W 1 badaniu wykazano, że suplementacja witaminy D wiąże się z redukcją ryzyka zdarzeń związanych z przewodem pokarmowym o 67% (pacjenci z niedoborem przeciwciał lub z innym zaburzeniem immunologicznym oraz podatnością na zakażenia dróg oddechowych (18-75 lat)), natomiast w innym przyjmowanie witaminy D było związane z ponad 8-krotnym wzrostem tego ryzyka (pacjenci > 70 roku życia z historią złamań) w grupie otrzymującej witaminę D. W dwóch badaniach pacjenci otrzymujący witaminę D rzadziej wycofywali się z badania w porównaniu do grup placebo, tj. o 28% (pacjenci ze skurczowym ciśnieniem krwi 120-159 mmHg i rozkurczowym ciśnieniem krwi poniżej 99 mmHg; 25(OH)D poniżej 62,4 nmol/l) i 43% (fińscy mężczyźni podczas treningów militarnych), w jednym zaś badaniu ryzyko rezygnacji z badania było wyższe o 12% wśród pacjentów otrzymujących witaminę D.

Podstawowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy klinicznej jest fakt, że tylko nieliczne badania pierwotne włączone w ramach przeglądów systematycznych dotyczyły stosowania cholekalcyferolu podawanego doustnie w ramach codziennej suplementacji. Tylko w 12 przeglądach raportowano stężenie wyjściowe witaminy D (25-hydroksywitaminy D). Zgodnie z globalnymi wytycznymi Munns 2016 niedobór witaminy D stwierdza się w przypadku poziomu 25-hydroksywitaminy D < 30 nmol/l. Zakres 30 – 50 nmol/l odpowiada stężeniom suboptymalnym. Wg rekomendacji dla Europy Środkowej z 2013 r. za niedobór witaminy D uznaje się poziom ≤ 50 nmol/l, natomiast stężenie suboptymalne nie przekracza 75 nmol/l. We włączonych badaniach dolna granica zakresu lub mediana stężenia 25-hydroksywitaminy D obejmowała pacjentów z niedoborem witaminy D (< 30 nmol/l).

Należy również podkreślić szeroki zakres dawek cholekalcyferolu stosowanych w poszczególnych badaniach: 10 – 7 000 IU/dziennie. Zgodnie z wytycznymi Munns 2016 dotyczącymi zapobiegania i leczenia krzywicy, dawka witaminy stosowana w ramach profilaktyki powinna wynosić 400 IU/dziennie w przypadku dzieci do 12 mies. życia oraz 600 IU dziennie u dzieci starszych i osób dorosłych, w tym kobiet w ciąży i matek karmiących. Rekomendacje z 2013 r. wskazują 5 grup docelowych różniących się stosowaną profilaktycznie dawką dobową witaminy D: dzieci od 0 do 6. mies. życia – 400 IU; dzieci od 6. do 12. mies. życia – 400-600 IU, dzieci od 2. r.ż. i młodzież do 18 r.ż. – 600–1 000 IU; osoby > 18 r.ż. – 800-2 000 IU oraz kobiety ciężarne i karmiące – 1 500-2 000 IU. Natomiast ekspert – lek. med. Łukasz Kwinta wskazał dawkę 1 000 IU jako najbardziej optymalną w przypadku powszechnej suplementacji witaminy D u osób dorosłych.

7. Dodatkowe dane o bezpieczeństwie

Poniżej przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa cholekalcyferolu zgromadzone na podstawie informacji znajdujących się w charakterystykach produktów leczniczych. Zgodnie z nimi działania niepożądane praktycznie nie występują przy podawaniu w zalecanych dawkach. W przypadku rzadko występującej nadwrażliwości na witaminę D3 lub przy stosowaniu zbyt dużych dawek przez dłuższy czas może dojść do hiperkalcemii oraz zatrucia określanego jako hiperwitaminoza D.

Tabela 7. Bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających cholekalcyferol na podstawie ChPL

Nazwa handlowa	Działania niepożądane
Fultium-D3*	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: - hiperkalcemia i hiperkalciuria Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: - świąd, wysypka i pokrzywka
Dekristol, kapsułki miękkie	Zaburzenia układu immunologicznego: - ciężkie reakcje alergiczne na olej arachidowy, - reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzęk naczynioruchowy lub obrzęk krtani Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: - hiperkalcemia i hiperkalciuria Zaburzenia żołądka i jelit: - zaparcia, wzdęcia, nudności, bóle brzucha, biegunka Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: - świąd, wysypka i pokrzywka
Dev kap	Objawy hiperwitaminozy obejmują: - zaburzenia serca: zaburzenia rytmu serca; - zaburzenia układu nerwowego: bóle głowy, letarg; - zaburzenia oka: zapalenie spojówek, światłowstręt; - zaburzenia żołądka i jelit: utrata łaknienia, nudności, wymioty, zaparcia; - zaburzenia nerek i dróg moczowych: mocznica, wielomocz; - zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle mięśni i stawów, osłabienie mięśniowe; - zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipercholesterolemia, ubytek masy ciała, nadmierne pragnienie, obfite pocenie, zapalenie trzustki; - zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie; - zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: świąd skóry; - zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: podwyższona aktywność aminotransferaz; - zaburzenia psychiczne: obniżone libido, depresje, zaburzenia psychotyczne. Mogą również wystąpić: wodnisty wyciek z nosa, hipertermia, suchość w jamie ustnej, zwiększenie stężenia wapnia we krwi i (lub) w moczu, kamica nerkowa i zwapnienia tkanek.
Juvit D3	Zaburzenia rytmu serca: uszkodzenia mięśnia sercowego Zaburzenia układu nerwowego: ból głowy Zaburzenia żołądka i jelit: utrata łaknienia, nudności, wymioty, biegunka Zaburzenia nerek i dróg moczowych: hiperkalciuria, uszkodzenie nerek, wielomocz Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból mięśni i stawów Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zwapnienia ektopowe, uczucie suchości w jamie ustnej.
Solderol	Zaburzenia układu immunologicznego: - obrzęk naczynioruchowy lub obrzęk krtani Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: - hiperkalcemia i hiperkalciuria Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: - świąd, wysypka i pokrzywka
Vigantol	Zaburzenia żołądka i jelit: - dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak zaparcia, wzdęcia, nudności, bóle brzucha lub biegunka. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: - reakcje nadwrażliwości, takie jak świąd skóry, wysypka lub pokrzywka.

Nazwa handlowa	Działania niepożądane
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: - hiperkalcemia i hiperkalcynuria w przypadku przedłużonego stosowania dużych dawek. W pojedynczych przypadkach opisywano zejścia śmiertelne (niewydolności nerek lub serca).
Vigantoletten	Zaburzenia żołądka i jelit: - dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak zaparcia, wzdęcia, nudności, bóle brzucha lub biegunka. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: - reakcje nadwrażliwości, takie jak świąd skóry, wysypka lub pokrzywka Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: - hiperkalcemia i hiperkalcynuria w przypadku przedłużonego stosowania dużych dawek. W pojedynczych przypadkach opisywano zejścia śmiertelne (niewydolność nerek lub serca).
Vitamin D3 Sandoz	Zaburzenia układu immunologicznego: - reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzęk naczynioruchowy lub obrzęk gardła Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: - hiperkalcemia i hiperkalciuria Zaburzenia żołądka i jelit: - zaparcie, wzdęcia, nudności, ból brzucha, biegunka Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: - świąd, wysypka i pokrzywka

*Wg informacji pochodzących z Rejestru Produktów Leczniczych dostępnego w ramach CSIOZ produkty Atrium D3 zmieniły nazwę na Fultium D3

8. Zestawienie wyników

Tabela 8. Podsumowanie dowodów naukowych dotyczących stosowania witaminy D

Wskazanie (l. przeglądów systematycznych) / jakość przeglądów systematycznych	Populacja	Witamina D - wartość wyjściowa	Dzienna dawka witaminy D	Suplementacja witaminą D a skuteczność kliniczna		Bezpieczeństwo
				Wyniki istotne statystycznie	Wyniki nieistotne statystycznie	
Śmiertelność (1) – wysoka (1)	Populacja ogółem oraz pacjenci z wcześniej istniejącymi chorobami przewlekłymi	Mediana 15,2 (10,4; 21,3) ng/ml	10 – 6 000 IU	<u>Wynik pozytywny</u> Wykazano zmniejszenie ryzyka zgonu o 11% w grupie otrzymującej witaminę D	Nie wykazano	Nie oceniano
Nowotwory (1) – wysoka (1)	Pacjenci > 18 rok życia: zdrowi lub zrekrutowani z populacji ogólnej, ze stabilną chorobą, z niedoborem witaminy D.	Od 20 do 50 nmol/l (dane z 1 badania)	400 – 3 000 IU	Nie wykazano	Ocena ryzyka wystąpienia nowotworu; wystąpienia zgonu bez względu na przyczynę lub zgonu spowodowanego nowotworem	Brak istotnej statystycznie różnicy w ocenie ryzyka wystąpienia: hiperkalemii, kamicy nerkowej, niewydolności nerek, zaburzeń ze strony układu krążenia, zaburzeń ze strony układu pokarmowego
Astma (1) – wysoka (1)	Dzieci i osoby dorosłe z klinicznymi objawami astmy (świsł, krótki oddech, tkliwość klatki piersiowej, kaszel), zmienny przepływ powietrza	Średnia 30 i 71 nmol/l (dane z dwóch badań)	800, 1 000, 1 200 IU	<u>Wynik pozytywny</u> Wykazano różnicę w średnim szczytowym przepływie powietrza mierzonym na koniec badania oraz w 1 z dwóch badań różnicę w ocenie: zaostrzeń astmy wymagających leczenia kortykosteroidami	Nie wykazano różnicy w ocenie: zaostrzeń astmy wymagających wizyt w szpitalu lub w oddziale ratunkowym lub obu, zaostrzeń astmy mierzonej w skali ACT (ang. Astma Control Test), ryzyka wystąpienia astmy śmiertelnej, objętości powietrza wydmuchniętej z płuc, procentowej zawartości eozynofiliów w dolnych drogach oddechowych	Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania poważnych działań niepożądanych z jakiegokolwiek powodu, częstości występowania zdarzeń niepożądanych w wyniku stosowania witaminy D, w częstości rezygnacji chorych z badania
Nadciśnienie tętnicze (1) – niska (1)	Pacjenci > 16 r.ż. (pacjenci zdrowi i chorzy bez względu na rodzaj występującej choroby)	Średnia 21-91 nmol/L	Od 200 do 7 000 IU	<u>Wynik pozytywny</u> W 1 z 6 badań wykazano poprawę w zmianie ciśnienia krwi skurczowego na koniec badania względem wartości początkowej oraz w 1 z 12 badań poprawę	Nie wykazano różnicy w ocenie: zmiany ciśnienia krwi rozkurczowego na koniec badania względem wartości początkowej	Nie oceniano

Wskazanie (I. przeglądów systematycznych) / jakość przeglądów systematycznych	Populacja	Witamina D - wartość wyjściowa	Dzienna dawka witaminy D	Suplementacja witaminą D a skuteczność kliniczna		Bezpieczeństwo
				Wyniki istotne statystycznie	Wyniki nieistotne statystycznie	
				ciśnienia krwi rozkurczowego		
Choroby autoimmunologiczne (1) – niska (1)	Pacjenci z jedną z występujących chorób: choroba Behçeta, zapalenie skórno-mięśniowe, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, mieszana choroba tkanki łącznej, polimialgia reumatyczna, gorączka reumatyczna, reumatyczne zapalenie stawów, zespół Sjögrena, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, układowe zapalenie naczyń	Nie raportowano	2 000 IU	<u>Wynik pozytywny</u> W 1 z 2 badań wykazano istotną statystycznie redukcję przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA, świadczącym o redukcji choroby (test dsDNA jest podstawowym narzędziem diagnostycznym – przypis analityka)		Nie oceniano
Depresja (1) – niska (1)	Pacjenci > 18 r.ż z pierwotnymi objawami depresji (wg skali dot. klasyfikacji zaburzeń psychicznych DSM (ang. <i>Diagnostic and statistical manual of mental disorders</i>)) lub z innymi objawami depresji	Średnia 76,2 ± 2,6 nmol/L (raportowane w jednym badaniu)	400 i 5 000 IU	<u>Wynik negatywny</u> Wykazano istotnie statystycznie mniejszą redukcję nasilenia objawów depresji w grupie leczonej witaminą D	Nie wykazano	Nie oceniano
Cukrzyca typu 2 (2) – wysoka (1) – umiarkowana (1)	Pacjenci > 18 rok życia: z cukrzycą typu 2	Średnia od 21,46 do 112,6 nmol/L	od 20 IU do 6 533 IU	<u>Wynik pozytywny i negatywny</u> W 3 badaniach wykazano różnicę w zmniejszeniu poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c na korzyść grupy badanej, w jednym zaś na niekorzyść witaminy D W pozostałych 4 badaniach brak istotności statystycznej w ocenie poziomu hemoglobiny glikowanej		Nie oceniano
	Pacjenci > 18 r.ż: z prawidłową tolerancją glukozy (bez cukrzycy) lub ze stanem przedcukrzycowym lub ze	Nie raportowano	Od 2 000 IU do 4 000 IU	Nie wykazano	Nie wykazano różnicy w zmniejszeniu poziomu hemoglobiny w grupie z prawidłowym poziomem glukozy jak i w grupie w stanie przedcukrzycowym	Nie oceniano

Wskazanie (I. przeglądów systematycznych) / jakość przeglądów systematycznych	Populacja	Witamina D - wartość wyjściowa	Dzienna dawka witaminy D	Suplementacja witaminą D a skuteczność kliniczna		Bezpieczeństwo
				Wyniki istotne statystycznie	Wyniki nieistotne statystycznie	
	zdiagnozowaną cukrzycą typu 2					
Cukrzyca typu 1 (1) – niska (1)	Pacjenci z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 1 przyjmujący standardowe leczenie insuliną.	Nie raportowano	2 000 IU/dzień do 70 IU/kg masy ciała/dzień	Nie wykazano	Nie wykazano wpływu suplementacji witaminy D3 na wartość hemoglobiny glikowanej HbA1c	Nie oceniano
Infekcje (3) / niska (2) – wysoka (1)	Dzieci ≤ 5 r.ż. – suplementacja u kobiet w ciąży i dzieci	Nie raportowano	<u>Kobiety w ciąży:</u> od 1 000 IU (od 27 tyg. ciąży do porodu) do 4 000 + 400 IU (od 10 – 18 tyg. ciąży do porodu). <u>Niemowleta:</u> 400 IU lub 800 IU od urodzenia do 6 mies.	<u>Wynik pozytywny</u> W 1 badaniu wykazano rzadsze wizyty u lekarza dzieci od 0 do 18 mies. związane z ostrymi infekcjami dróg oddechowych w grupie przyjmującej 2 000 IU względem placebo	Nie wykazano różnicy w ocenie ryzyka wystąpienia astmy lub świstów wydechowych, infekcji dolnych i górnych dróg oddechowych.	Nie oceniano
	Dzieci < 5 r.ż.	Nie raportowano	402 IU	Nie wykazano	Nie wykazano różnicy w ocenie ryzyka wystąpienia śmiertelności ze względu na przyczynę, zapalenia płuc, ryzyka hospitalizacji,	Odnotowano 1 przypadek wysokiego wzrostu stężenia witaminy D w surowicy (ok. 100 ng/ml)
	dzieci i dorośli, zarówno zdrowi, jak i obciążeni chorobami układu oddechowego lub innymi	Średnia od 18,9 nmol/l do 88,9 nmol/l	300 – 4 000 IU	<u>Wynik pozytywny</u> W przypadku 5 spośród 12 badań wykazano mniejszą szansę wystąpienia co najmniej jednej ostrej infekcji dróg oddechowych w grupie przyjmującej witaminę D3		Nie przedstawiono wyników oceny bezpieczeństwa pochodzących z poszczególnych badań. Przeprowadzona metaanaliza obejmowała badania niespełniające kryteriów włączenia do niniejszego opracowania.

Wskazanie (l. przeglądów systematycznych) / jakość przeglądów systematycznych	Populacja	Witamina D - wartość wyjściowa	Dzienna dawka witaminy D	Suplementacja witaminą D a skuteczność kliniczna		Bezpieczeństwo
				Wyniki istotne statystycznie	Wyniki nieistotne statystycznie	
Ciąża (2) / bardzo niska (1) - niska (1)	kobiety ciężarne bez względu na wiek i wiek ciąży, liczbę porodów, bez choroby w wywiadzie	Nie raportowano	od 400 IU (od 20 tyg. ciąży lub później przez 9 tygodni) do 4 000 IU (od 26 – 30 tyg. ciąży do porodu) Niemowlęta: 400 IU lub 800 IU od urodzenia do 6 mies.	Nie wykazano	W ramach badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania w obydwu przeglądach nie wykazano różnicy w ocenie ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego; cukrzycy ciążowej, przedwczesnego porodu. W jednym przeglądzie (1 badanie) nie wykazano różnicy w ocenie ryzyka urodzenia martwego dziecka	Nie oceniano / w przypadku żadnego z badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa
Otyłość (1) – niska (1)	Osoby dorosłe	Średnia od 32,4 nmol/l do 73,1 nmol/l W 1 badaniu: mediana 19 nmol/l (grupa badana) i 21 nmol/l (kontrola)	Od 300 do 7 000 IU	<u>Wynik pozytywny</u> W 1 z 12 badań wykazano różnicę w zakresie zmiany BMI oraz w 1 z 8 badań wykazano różnicę w zakresie zmiany masy tkanki tłuszczowej	Nie wykazano różnicy w zmianie masy ciała między witaminą D a placebo / brakiem leczenia.	Nie oceniano
Złamania (1) / niska (1)	Dorośli > 50 roku życia bez znanych zaburzeń metabolizmu kości lub niedoboru witaminy D	Mediana 26 nmol/l	400 IU	Nie odnotowano	Nie wykazano różnicy w ryzyku złamań bioder i złamań obwodowych	Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zgonów między witaminą D i placebo / brakiem leczenia:
Upadki (1) / niska (1)	Osoby starsze: osoby zdrowe oraz pacjenci hospitalizowani ≥ 60 r.ż.	Nie raportowano	400 – 800 IU	<u>Wynik pozytywny</u> W 1 z 7 badań wykazano zmniejszenie ryzyka wystąpienia upadku		Brak wystarczających danych do przeprowadzenia analizy statystycznej
Choroby serca (1) – niska (1)	Pacjenci ≥ 57 lat	Średnia od 24 do 47,3 nmol/l	400 – 4 800 IU	Nie wykazano	Ocena ryzyka wystąpienia niewydolności serca, udaru mózgu	Nie oceniano
Ból (1) / niska (1)	Pacjenci ≥ 18 lat	Nie raportowano	400 – 4 000 IU	<u>Wynik pozytywny</u> W 1 z 2 badań wykazano istotną statystycznie różnicę w zmianie poziomu bólu między końcowym a początkowym pomiarem w badaniu. Nie wykazano różnicy w ocenie poziomu bólu mierzonego na koniec badania pomiędzy witaminą D a placebo.		Nie oceniano

9. Piśmiennictwo

Badania wtórne

- Beveridge 2015 L. A. Beveridge, A. D. Struthers, F. Khan, R. Jorde, R. Scragg, H. M. Macdonald, J. A. Alvarez, R. S. Boxer, A. Dalbeni, A. D. Gepner, N. M. Isbel, T. Larsen, J. Nagpal, W. G. Petchey, H. Stricker, F. Strobel, V. Tangpricha, L. Toxqui, M. P. Vaquero, L. Wamberg, A. Zittermann, M. D. Witham. Effect of Vitamin D Supplementation on Blood Pressure, A Systematic Review and Meta-analysis, Incorporating Individual Patient Data. *Jama Internal Medicine*, 2015.
- Bjelakovic 2014 G. Bjelakovic, LL. Gluud, D. Nikolova, K. Whitfield, G. Krstic, J. Wetterslev, C. Gluud. Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014
- Chandler 2014 P. D. Chandler, L. Wang, X. Zhang, H. D. Sesso, M. V. Moorthy, O. Obi, J. Lewis, R. L. Prince, J. S. Dan k, J. E. Manson, M. S. LeBoff, Y. Song. Effect of vitamin D supplementation alone or with calcium on adiposity measures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition Reviews*, 2015.
- Chowdhury 2014 R. Chowdhury, S. Kunutsor, A. Vitezova, C. Oliver-Williams, S. Chowdhury, J. C. Kieffe-de-Jon, H. Khan, C. P Baena, D. Prabhakaran, M. B Hoshen, B. S Feldman, A. Pan, L. Johnson, F. Crowe, F. B Hu, O. H. Franco. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *British Medical Journal*, 2014.
- Christensen 2017 N. Christensen, J. Søndergaard, N. Fisker, H. T. Christesen. Infant Respiratory Tract Infections or Wheeze and Maternal Vitamin D in Pregnancy, A Systematic Review. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2017
- De-Regil 2016 LM. De-Regil, C. Palacios, LK. Lombardo, JP. Peña-Rosas. Vitamin D supplementation for women during pregnancy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016
- Ford 2014 J.A. Ford, G. S. MacLennan, A. Avenell, M. Bolland, A. Grey, M. Witham. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2014.
- Franco 2017 A.S. Franco, T. Quadrante Freitas, W. M. Bernardo, R. M. R. Pereira. Vitamin D supplementation and disease activity in patients with immune-mediated rheumatic diseases, A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 2017.
- Gowda 2014 U. Gowda, M. P. Mutowo, B. J. Smith, A. E. Wluka, A. M.N. Renzaho. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Elsevier*, 2015.
- Gregoriou 2017 E. Gregoriou, I. Mamais, I. Tzanetakou, G. Lavranos, S. Chrysostomou. The Effects of Vitamin D Supplementation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Patients: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *The Review of Diabetic Studies*, 2017.
- Kahwati 2018 L. C. Kahwati, R. Palmieri Weber, H. Pan, M. Gourlay, E. LeBlanc, M. Coker-Schwimmer, M. Viswanathan. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults, Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive, Services Task Force. *JAMA*, 2018.
- Malihi 2017 Z. Malihi, Z. Wu, C. MM Lawes, R. Scragg. Noncalcemic adverse effects and withdrawals in randomized controlled trials of long-term vitamin D2 or D3 supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 2017.
- Martineau 2016 A. R. Martineau, C. J. Cates, M. Urashima, M. Jensen, A. P. Griffiths, U. Nurmatov, A. Sheikh, C.J. Griffiths. Vitamin D for the management of asthma (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016.
- Perez-Lopez 2015 F. R. Perez-Lopez, V. Pasupuleti, E. Mezones-Holguin, V. A. Benites-Zapata, P. Thota, A. Deshpande, A. Hernandez. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Society for Reproductive Medicine*, Elsevier, 2015.
- Seida 2014 J. C. Seida, J. Mitri, I. N. Colmers, S. R. Majumdar, M. B. Davidson, A. L. Edwards, D. A. Hanley, A. G. Pittas, L. Tjosvold, J. A. Johnson. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Improving Glucose Homeostasis and Preventing Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014.
- Wu 2016 Z. Wu, Z. Malihi, A. W Stewart, C. M. M. Lawes, R. Scragg. Effect of Vitamin D Supplementation on Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician Journal*, 2016.
- Wu 2017 H. Wu, Q. Pang. The effect of vitamin D and calcium supplementation on falls in older adults, A systematic review and meta-analysis. *Orthopäde*, Springer Medizin Verlag, 2017
- Xinyi Li 2018 X. Li, Y. Liu, Y. Zheng, P. Wang, Y. Zhang. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2018.
- Yakoob 2016 MY. Yakoob, RA Salam, FR Khan, ZA Bhutta. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016.

Pozostałe publikacje

- Munns 2016 Craig F. Munns, N. Shaw, M. Kiely, Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets, *Clin Endocrinol Metab*, February 2016, 101(2):394–415

10. Załączniki

10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 23.04.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Cholecalciferol" [Mesh]	24 961
2	Calcioi[Title/Abstract]	13
3	Cholecalciferol[Title/Abstract]	2 301
4	(3 beta,5Z,7E)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3-ol[Title/Abstract]	0
5	Vitamin D 3[Title/Abstract]	1951
6	Vitamin D3[Title/Abstract]	8787
7	Cholecalciferols[Title/Abstract]	5
8	((((("Cholecalciferol"[Mesh]) OR Calcioi[Title/Abstract]) OR Cholecalciferol[Title/Abstract]) OR (3 beta,5Z,7E)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3-ol[Title/Abstract]) OR Vitamin D 3[Title/Abstract]) OR Vitamin D3[Title/Abstract]) OR Cholecalciferols[Title/Abstract]	10 331
9	((((("Cholecalciferol"[Mesh]) OR Calcioi[Title/Abstract]) OR Cholecalciferol[Title/Abstract]) OR (3 beta,5Z,7E)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3-ol[Title/Abstract]) OR Vitamin D 3[Title/Abstract]) OR Vitamin D3[Title/Abstract]) OR Cholecalciferols[Title/Abstract] Filters: Systematic Reviews	124

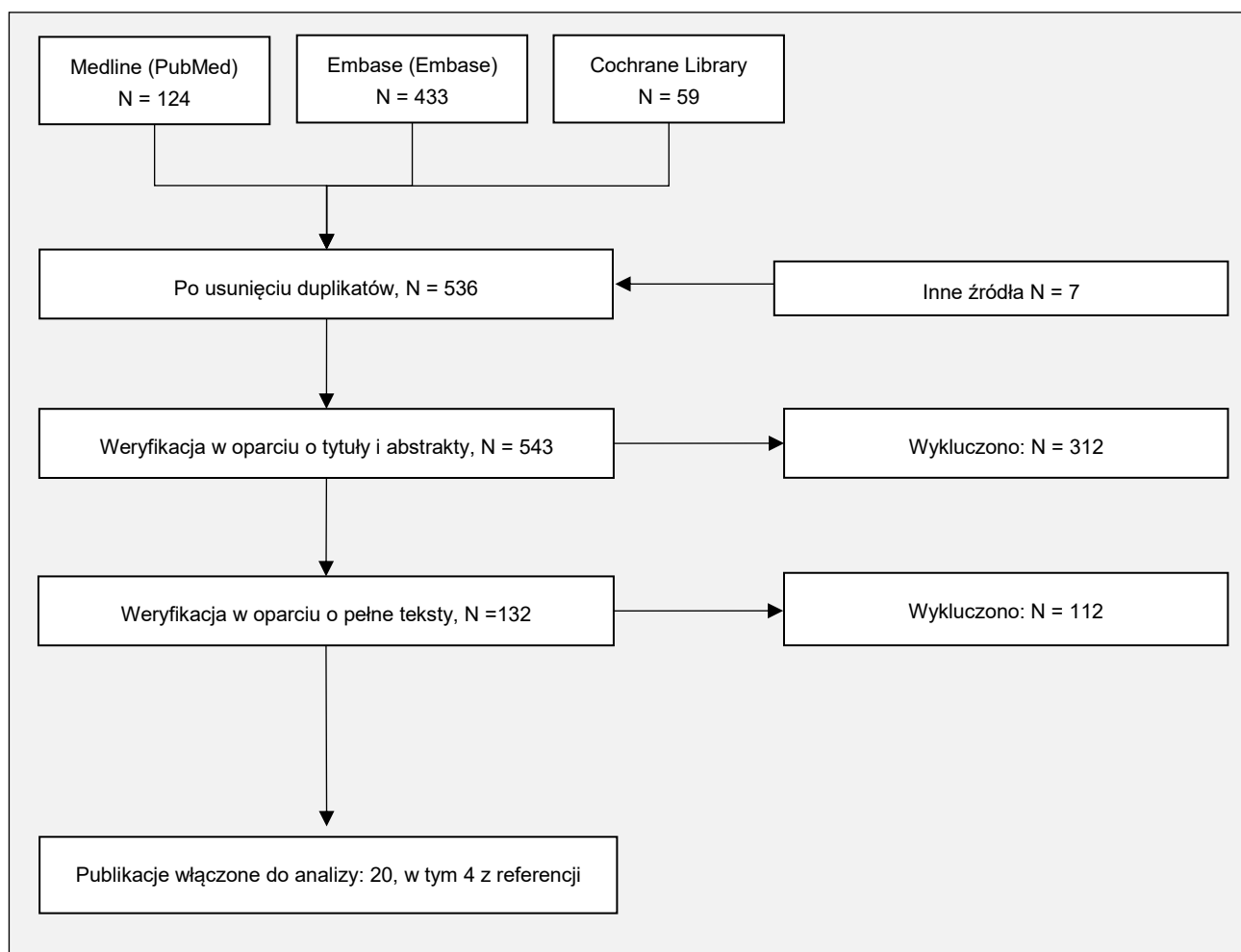
Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data wyszukiwania 23.04.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp coledalciferol/	14 037
2	coledalciferol.ab,kw,ti.	122
3	Calcioi.ab,kw,ti.	12
4	"(3 beta,5Z,7E)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3-ol".ab,kw,ti.	0
5	Vitamin D 3.ab,kw,ti.	563
6	Vitamin D3.ab,kw,ti.	12 239
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	21 126
8	limit 7 to (meta-analysis or "systematic review")	445
9	limit 8 to human	433

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 23.04.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Cholecalciferol] explode all trees	1 847
2	Cholecalciferol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 293
3	Cholecalciferols:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
4	(3 beta,5Z,7E) -9,10-Secocholesta-5,7,10 (19) -trien-3-ol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
5	Vitamin D3:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 667
6	Vitamin D 3:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4 610
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	6 435
8	Review:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	76 375
9	systematic*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	38 550
10	review*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	77 106
11	#9 and #10	30 623
12	#8 or #11	76 417
13	#7 and #11	59

10.2. Diagram selekcji badań



10.3. Wykaz ekspertów

Ekspert	Pełniona funkcja
Prof. dr hab. med. Danuta Chlebna-Sokół	Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii (woj. łódzkie)
Prof. dr hab. med. Ewa Helwich	Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii
Prof. dr hab. med. Mirosław Jarosz	Dyrektor Instytutu Żywności i Żywienia im. prof. dra med. Aleksandra Szczygła
Prof. dr hab. med. Janusz Książek	Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
Prof. dr hab. med. Andrzej Lewiński	Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
Prof. dr hab. Krzysztof Strojek	Konsultant Krajowy w dziedzinie diabetologii
Lek. med. Łukasz Kwinta	Asystent w Klinice Onkologii Oddział Kliniczny Onkologii Szpital Uniwersytecki w Krakowie